

## Article/Review

# Роль скэвенджер-рецептора cd36 в атерогенезе: молекулярные механизмы и терапевтические перспективы

Д.Б. Юсупалиева <sup>\*1</sup> , Р.Б. Алиева <sup>1</sup> , Ш.А. Мусабаева <sup>1</sup> , У.И. Низамов <sup>1</sup> , Ш.С. Ахмедова <sup>1</sup> , А.Б. Шек <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Республика Узбекистан  
dbyusupalieva@gmail.com (Д.Ю.)

\* Correspondence: dbyusupalieva@gmail.com (Д.Ю.); tel.: +998903173922

## Аннотация:

Скэвенджер-рецептор класса В типа 2 (CD36) — мультилигандный трансмембранный глико-протеин, объединяющий функции транспортера длинноцепочечных жирных кислот, рецептора окисленных липопротеинов низкой плотности, паттерн-распознающего рецептора и внутриклеточной сигнальной платформы. В обзоре систематизированы современные данные о структуре CD36, включая рентгеноструктурный анализ эктодомена, и о механизмах его участия в атерогенезе: захвате модифицированных липопротеинов, формировании пенистых клеток, активации осей CD36–TLR4/TLR6–NF-κB и CD36–TLR2, инфламмасомы NLRP3, митохондриального окислительного стресса, нарушении эффероцитоза и формировании некротического ядра. Критически оценена доказательная база связи CD36 с ишемической болезнью сердца: глобальные и клеточно-специфические нокаутные модели, включая индуцируемую делецию рецептора в макрофагах и эндотелии, экспрессия рецептора в бляшках и моноцитах человека, противоречивые данные о растворимом CD36, генетические ассоциативные исследования и парадоксальный фенотип наследственного дефицита CD36. Обсуждаются селективные пептидные и азапептидные лиганды, антисмысловые олигонуклеотиды, воздействие на посттрансляционные модификации и мембранный трафик, адресные наносистемы. CD36 остаётся одним из наиболее аргументированных кандидатов на роль мишени остаточного воспалительного риска при атеросклерозе — при условии клеточно-селективной модуляции, а не системного подавления рецептора.

**Ключевые слова:** CD36 антигены, скэвенджер-рецепторы класса В, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, пенистые клетки, инфламмасомы, молекулярная таргетная терапия.

**Цитирование:** Д.Б. Юсупалиева, Р.Б. Алиева, Ш.А. Мусабаева, У.И. Низамов, Ш.С. Ахмедова, А.Б. Шек. Роль скэвенджер-рецептора cd36 в атерогенезе: молекулярные механизмы и терапевтические перспективы. 2026, 3,2, 10. <https://doi.org/10.70626/cardiouz-2026-3-00092>

Полученный: 26.02.2026

Исправленный: 28.04.2026

Принято: 25.06.2026

Опубликованный: 02.09.2026

Copyright:



## The role of scavenger receptor CD36 in atherogenesis: molecular mechanisms and therapeutic perspectives

Dilnora B. Yusupalieva <sup>\*1</sup> , Rano B. Alieva <sup>1</sup> , Sh. A. Musabaeva <sup>1</sup> , Ulugbek I. Nizamov <sup>1</sup> , Shokhista S. Akhmedova <sup>1</sup> , Aleksandr B. Shek <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, 100052 Tashkent, Republic of Uzbekistan  
dbyusupalieva@gmail.com (D. Yu.)

## Abstract:

Scavenger receptor class B type 2 (CD36) is a multiligand transmembrane glycoprotein that combines the functions of a long-chain fatty acid transporter, an oxidised low-density lipoprotein receptor, a pattern-recognition receptor and an intracellular signalling platform. This review summarises current data on CD36 structure, including ectodomain crystallography, and on its role in atherogenesis: modified lipoprotein uptake, foam cell formation, activation of the CD36–TLR4/TLR6–NF-κB and CD36–TLR2 axes and of the NLRP3 inflammasome, mitochondrial oxidative stress, impaired efferocytosis and necrotic core formation. The evidence linking CD36 to coronary artery disease is

appraised critically: global and cell-specific knockout models, including inducible deletion of the receptor in macrophages and endothelium, receptor expression in human plaques and monocytes, conflicting soluble CD36 data, genetic association studies, and the paradoxical phenotype of inherited CD36 deficiency. Selective peptide and azapeptide ligands, antisense oligonucleotides, targeting of post-translational modifications, and plaque-directed nanocarriers are discussed. Conclusion. CD36 remains one of the best-argued candidate targets for residual inflammatory risk in atherosclerosis, provided that the receptor is modulated cell-selectively rather than suppressed systemically.

**Keywords:** CD36 Antigens, Scavenger Receptors, Class B, Atherosclerosis, Coronary Artery Disease, Foam Cells, Inflammasomes, Molecular Targeted Therapy.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют положение ведущей причины смертности и утраты трудоспособности в мире. Согласно последнему отчёту исследования Global Burden of Disease (GBD), число смертей от ССЗ увеличилось с 13,1 млн (95 % ДИ 12,2–14,0 млн) в 1990 г. до 19,2 млн (17,4–20,4 млн) в 2023 г., что соответствует приблизительно каждой третьей смерти на планете. За тот же период распространённость ССЗ возросла более чем вдвое — с 311 млн до 626 млн случаев, а совокупное бремя достигло 437 млн лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY), против 320 млн в 1990 г. [1]. Принципиально важно, что 79,6 % этого бремени ассоциировано с модифицируемыми факторами риска [1].

Внутри группы ССЗ доминирует ишемическая болезнь сердца (ИБС). В 2023 г. ИБС вновь заняла первое место среди всех причин смерти в мире, вернув себе позицию, временно уступленную COVID-19 в 2021 г. [2]. Численность лиц, живущих с ИБС, в 2023 г. оценивается в 239 млн (95 % ДИ 211–272 млн) [1], а стандартизованный по возрасту показатель смертности от ИБС остаётся наивысшим среди всех нозологических форм ССЗ — 108,8 на 100 000 населения по данным предшествующего цикла GBD [3]. Регион Центральной и Восточной Европы и Центральной Азии, к которому относится и Республика Узбекистан, характеризуется наиболее высокими показателями сердечно-сосудистой смертности в мире [3], что придаёт проблеме особую актуальность для отечественного здравоохранения.

Морфологическим субстратом подавляющего большинства случаев ИБС служит атеросклероз коронарных артерий. Современная концепция рассматривает атеросклероз не как пассивную липидную инфильтрацию сосудистой стенки, а как хроническое иммуновоспалительное заболевание, инициируемое субэндотелиальной ретенцией апоВ-содержащих липопротеинов и поддерживаемое дисрегулированным ответом врождённого иммунитета [4,5]. Причинная роль липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) доказана совокупностью генетических, эпидемиологических и рандомизированных клинических данных [6], и именно это послужило основой стратегии агрессивного снижения холестерина ЛПНП статинами, эзетимибом и ингибиторами PCSK9.

Тем не менее даже при достижении целевых уровней липидов сохраняется существенный остаточный риск. Исследование CANTOS впервые продемонстрировало, что селективное подавление интерлейкина-1 $\beta$  канакинумабом снижает частоту крупных сердечно-сосудистых событий без какого-либо влияния на липидный профиль [7]; исследование LoDoCo2 подтвердило пользу противовоспалительной терапии низкими дозами колхицина при хронической коронарной болезни [8]. Эти результаты сместили исследовательский фокус на молекулы, расположенные на стыке липидного метаболизма и врождённого иммунитета, — то есть на структуры, способные одновременно объяснить накопление липидов и запуск воспаления. Одним из наиболее аргументированных кандидатов такого рода является сквэнджер-рецептор CD36.

Цель обзора — систематизировать современные данные о структуре и функциях CD36, проанализировать механизмы его участия в атерогенезе, критически оценить доказательную базу связи CD36 с ИБС и атеросклерозом у человека и определить реалистичные перспективы терапевтического воздействия на этот рецептор.

Методы поиска. Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science без ограничения по дате начала, с последним обновлением поиска в 2026 г. Использованы ключевые слова и их сочетания: «CD36», «SR-B2», «scavenger receptor», «atherosclerosis», «coronary artery disease», «oxidized LDL», «foam cell», «NLRP3», «soluble CD36», «CD36 deficiency», «azapeptide». Дополнительно просмотрены списки литературы найденных обзоров и первичных работ. Приоритет отдавался первоисточникам, рандомизированным исследованиям, систематическим обзорам и метаанализам, опубликованным в ведущих международных журналах.

### **CD36: структурная организация, лиганды и регуляция экспрессии**

CD36 (scavenger receptor class B type 2, SR-B2; исторические обозначения — тромбоцитарный гликопротеин IV, GPIIb, FAT/fatty acid translocase) представляет собой интегральный мембранный гликопротеин с молекулярной массой около 88 кДа. Кодирующий его ген расположен на длинном плече 7-й хромосомы (7q21.11) и содержит 15 экзонов. Зрелый белок насчитывает 472 аминокислотных остатка и имеет характерную для класса В топологию «шпильки»: два трансмембранных сегмента, два коротких цитоплазматических хвоста (5–7 и 11–13 остатков) и обширный, интенсивно гликозилированный внеклеточный домен [9–13]. Помимо CD36, к классу В сквенджер-рецепторов относятся SR-BI (CLA-1) и лизосомальный интегральный мембранный белок 2 (LIMP-2).

Переломным моментом в понимании функции рецептора стала расшифровка кристаллической структуры эктодомена человеческого CD36 (остатки 35–439) в комплексе с CIDR $\alpha$ -доменом PfEMP1 [14]. Эктодомен, по архитектуре близкий к LIMP-2, пронизан гидрофобной полостью, в которой обнаружены две молекулы длинноцепочечных жирных кислот; методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией установлено, что преобладающими лигандами являются пальмитиновая и стеариновая кислоты. Молекулы удерживаются преимущественно гидрофобными контактами, а карбоксильная группа мембранодистальной жирной кислоты образует опосредованные молекулой воды водородные связи с Thr195; у входа в полость расположен Lys164 [14,15]. Отдельного внимания заслуживает Phe153: замена F153A одновременно блокирует связывание CD36 как с CIDR $\alpha$ -доменом паразита, так и с частицами окисленных ЛПНП [14]. Тем самым один и тот же участок эктодомена обслуживает и транспорт жирных кислот, и узнавание модифицированных липопротеинов. Такая архитектура объясняет способность CD36 «протаскивать» гидрофобные лиганды через непрерываемый водный слой непосредственно к плазматической мембране — механизм, принципиально отличный от классического рецептор-опосредованного эндоцитоза.

CD36 является прототипическим мультилигандным рецептором. Спектр его лигандов включает окисленные ЛПНП, длинноцепочечные жирные кислоты, окисленные фосфолипиды (прежде всего семейство окисленных холинглицерофосфолипидов oxPCCD36), тромбоспондин-1 и -2, коллагены I и V типов, фосфатидилсерин апоптотических клеток,  $\beta$ -амилоид, амилин, а также ряд молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (HMGB1, гистон H3, белки теплового шока, сывороточный амилоид A) [10,12,13]. Эта полифункциональность позволяет относить CD36 к паттерн-распознающим рецепторам врождённого иммунитета.

Рецептор экспрессируется на моноцитах и макрофагах, тромбоцитах, дендритных клетках, субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов, микрососудистых эндотелиоцитах, кардиомиоцитах, адипоцитах, гепатоцитах, энтероцитах, эпителии почечных канальцев и микроглии [10,13,15]. Транскрипционная регуляция осуществляется преимущественно через PPAR $\gamma$ , а также PPAR $\beta/\delta$ , LXR, макрофагальный колониестимулирующий фактор и интерлейкин-4 [11]. Существенно, что функциональная активность CD36 определяется не столько уровнем транскрипции, сколько долей рецептора на плазматической мембране: значительная часть пула находится в эндосомальном депо, и такие стимулы, как гипергликемия и избыток жирных кислот, вызывают его транслокацию на мембрану. Этот процесс контролируется посттрансляционными модификациями — N-гликозилированием, пальмитоилированием (Cys3, Cys7, Cys464, Cys466 при участии пальмитоилтрансфераз DHHC4/5), убиквитинированием (Lys469, Lys472; E3-лигаза Parkin, деубиквитиназа USP14) и фосфорилированием [12,15]. Понимание этого регуляторного уровня открывает отдельное терапевтическое направление, о котором сказано ниже.

## Механизмы участия CD36 в атерогенезе

### Захват модифицированных липопротеинов и формирование пенистых клеток

CD36 был идентифицирован как рецептор окисленных ЛПНП в 1993 г. [9]. В отличие от сквенджер-рецептора класса A, CD36 связывает ЛПНП уже при минимальной степени окисления. Молекулярной основой узнавания служат специфические окисленные холин-глицерофосфолипиды (oxPCCD36), образующиеся при окислении ЛПНП по нескольким независимым путям и накапливающиеся в атеросклеротических поражениях [16]. На двойных нокаутах показано, что совместно с SR-A CD36 обеспечивает 75–90 % деградации ЛПНП, модифицированных ацетилированием или окислением, причём другие сквенджер-рецепторы не компенсируют их отсутствие [17].

Принципиальное отличие CD36 от классического рецептора ЛПНП состоит в отсутствии отрицательной обратной связи по внутриклеточному холестерину. Более того, окисленные ЛПНП индуцируют собственный захват: интернализованные липиды метаболизируются с образованием 9-NODE, 13-NODE и других лигандов PPAR $\gamma$ ; активированный PPAR $\gamma$  в комплексе с RXR транскрипционно повышает экспрессию CD36, замыкая порочный круг «захват  $\rightarrow$  активация PPAR $\gamma$   $\rightarrow$  повышение экспрессии CD36  $\rightarrow$  усиление захвата» [11]. Этот механизм объясняет способность макрофага накапливать эфиры холестерина вплоть до полной трансформации в пенистую клетку.

### CD36 как сигнальная платформа

Рецептор лишён собственной ферментативной активности, однако его C-концевой цитоплазматический хвост конститутивно ассоциирован с киназами семейства Src (Lyn, Fyn, Yes). Связывание окисленных ЛПНП приводит к сборке сигнального комплекса Lyn–MEKK2 и последующей активации JNK1 и JNK2; фармакологическое ингибирование Src или JNK блокирует захват окисленных ЛПНП и образование пенистых клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [18]. Отдельного внимания заслуживает влияние на подвижность макрофага: взаимодействие окисленных ЛПНП с CD36 вызывает устойчивое фосфорилирование киназы фокальных контактов FAK по Tyr576/577, усиление полимеризации актина, утрату клеточной поляриности и подавление миграции [19]. Таким образом, CD36 не только «загружает» макрофаг липидами, но и удерживает его в интимае — механизм «ловушки макрофагов», объясняющий, почему пенистые клетки практически не покидают бляшку.

### От захвата липидов к стерильному воспалению

Ключевой концептуальный сдвиг связан с открытием кооперации CD36 с Toll-подобными рецепторами. Окисленные ЛПНП и  $\beta$ -амилоид, связанные CD36, индуцируют сборку ранее неизвестного гетеродимера TLR4–TLR6; образующийся комплекс CD36–TLR4–TLR6 активирует NF- $\kappa$ B через MyD88- и TRIF-зависимые пути с продукцией хемокинов CXCL1/CXCL2, интерлейкина-1 $\beta$  и активных форм кислорода. Предполагается, что инициирующим событием служит доставка киназы Lyn к TIR-доменам, зависящая от остатка Tyr463 CD36 [20].

Следующим звеном является инфламасома NLRP3. Показано, что CD36 не просто «праймирует» её, но обеспечивает и активацию: CD36-опосредованный эндоцитоз растворимых лигандов (окисленных ЛПНП,  $\beta$ -амилоида, амилина) приводит к их внутриклеточной нуклеации в кристаллы или фибриллы в лизосомах, дестабилизации лизосомальной мембраны и запуску NLRP3 с секрецией интерлейкина-1 $\beta$ . Макрофаги, лишённые CD36, не продуцируют интерлейкин-1 $\beta$  в ответ на эти лиганды, а введение антисмысловых олигонуклеотидов к CD36 атеросклеротическим мышам снижало сывороточный уровень интерлейкина-1 $\beta$  и накопление кристаллов холестерина в бляшках [21]. Тем самым CD36 представляет собой молекулярное звено, физически связывающее липидную нагрузку с осью интерлейкина-1 $\beta$ , терапевтическая значимость которой доказана в CANTOS [7].

Параллельно существует и другая, TLR2-зависимая ветвь. Через ось CD36–TLR2 (в кооперации с TLR6) атерогенные липиды и липопротеины запускают окислительный взрыв и апоптоз макрофагов, находящихся в состоянии стресса эндоплазматического ретикула [22]; нарушение последующего эффероцитоза ведёт к вторичному некрозу и формированию некротического ядра — субстрата нестабильности бляшки [12]. Таким образом, CD36 служит общей точкой входа для двух различных TLR-зависимых программ: провоспалительной (TLR4/TLR6) и проапоптотической (TLR2). Дополнительно сигналинг окисленных ЛПНП через

CD36 перепрограммирует метаболизм макрофага: происходит переключение митохондрий с окислительного фосфорилирования на продукцию супероксида, накопление длинноцепочечных жирных кислот, подавление их  $\beta$ -окисления и ингибирование субъединицы ATP5A дыхательной цепи, что поддерживает NF- $\kappa$ B-зависимый провоспалительный фенотип. У мышей apoE<sup>-/-</sup> на диете с высоким содержанием жира выраженность митохондриального окислительного стресса в макрофагах аортальных поражений положительно коррелировала с экспрессией CD36 [23].

### CD36 и атеротромбоз

CD36 — один из наиболее представленных гликопротеинов мембраны тромбоцита. В серии моделей тромбоза *in vivo* показано, что делеция Cd36 защищает мышей от гиперреактивности тромбоцитов, ассоциированной с гиперлипидемией; при этом oxPCCD36 в концентрациях, соответствующих плазме гиперлипидемических мышей и людей с низким уровнем холестерина ЛПВП, активировали тромбоциты строго CD36-зависимым образом [24]. Это связывает дислипидемию с протромботическим фенотипом и делает CD36 участником не только атерогенеза, но и атеротромбоза (рис.1). В эндотелии рецептор обеспечивает трансэндотелиальный транспорт жирных кислот, в кардиомиоците — их поступление, покрывающее 50–70 % потребности миокарда в АТФ [15]. Последнее обстоятельство приобретает решающее значение при обсуждении системного ингибирования CD36.

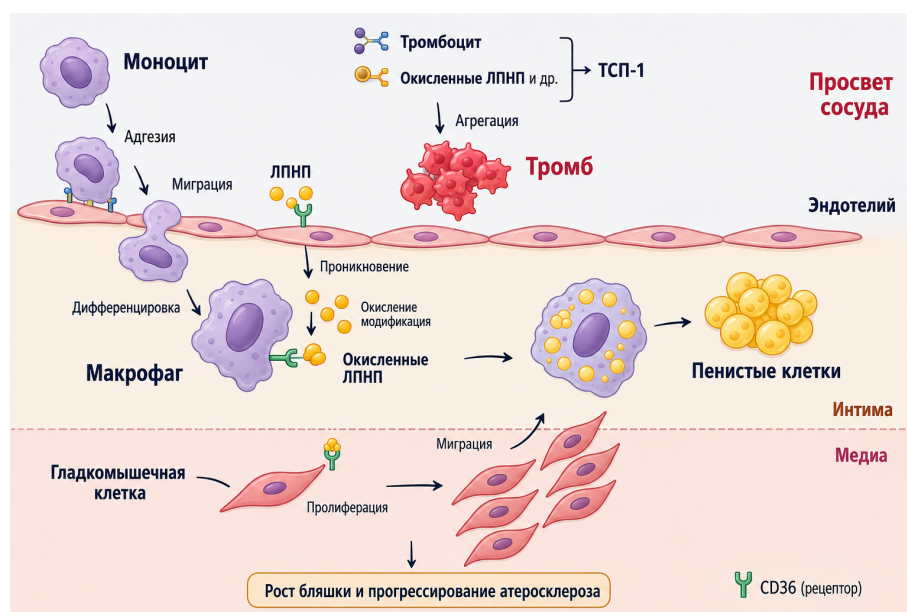


Рис. 1. Участие CD36 в атерогенезе. Адаптировано из [13].

Fig 1. Participation of CD36 in atherogenesis. Adapted from [13].

### Связь CD36 с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца

#### Экспериментальные модели

Основополагающей стала работа M. Febbraio и соавт. (2000), в которой линия Cd36<sup>-/-</sup> была скрещена с атерогенной линией apoE<sup>-/-</sup>. У двойных нокауты площадь поражения аортального дерева (аорта и отходящие от неё магистральные артерии) на западной диете уменьшилась на 76,5 %, а площадь поражения аортального синуса на стандартном рационе — на 45 %, причём липидный профиль двойных нокауты был скорее менее благоприятным. Макрофаги этих животных связывали и интернализировали более чем на 60 % меньше окисленных ЛПНП [25]. Эксперименты с трансплантацией костного мозга подтвердили, что протективный эффект обеспечивается именно макрофагальным пулом CD36 [26].

Однако в 2005 г. К. Моог и соавт., выполнив обратное скрещивание линий в течение семи поколений на чистый генетический фон C57BL/6, получили противоположный результат: у мышей ApoE<sup>-/-</sup>-Cd36<sup>-/-</sup> на атерогенной диете накопление липидов в перитонеальных макрофагах действительно снижалось, но площадь поражения аортального синуса не уменьшалась, а возрастала; при электронной микроскопии и иммуногистохимии в интима выявлялись много-

численные пенные клетки [27]. Эта работа доказала существование альтернативных путей липидной нагрузки макрофага — макропиноцитоза нативных ЛПНП, фагоцитоза агрегированных частиц — и потребовала пересмотра представления о CD36 как о незаменимом звене формирования пенной клетки.

Информативный результат получен J. Manning-Tobin и соавт. (2009) на тройных нокаутах *ApoE-/-Cd36-/-Msr1-/-* после 12 недель западной диеты: площадь поражения и образование пенных клеток не изменились, однако экспрессия провоспалительных генов снизилась, апоптоз макрофагов уменьшился примерно на 30 %, а площадь некротического ядра — приблизительно на 50 % [28].

Корректная интерпретация этих расхождений требует учёта методологических различий: генетического фона линий, длительности и состава рациона, пола животных, локализации измерения (корень аорты против аортального дерева) и техники морфометрии. Вывод, который выдерживает все три исследования, формулируется так: CD36 не является единственным и незаменимым путём формирования пенной клетки, но существенно определяет воспалительный фенотип бляшки, апоптоз макрофагов и размер некротического ядра. Рецептор влияет в большей степени на качество (стабильность) поражения, чем на его количество (объём). Для клинической перспективы этот вывод благоприятен, поскольку именно дестабилизация бляшки, а не её размер, определяет риск острых коронарных событий.

#### **Клеточно-специфические модели**

Принципиальным ограничением всех перечисленных работ является глобальный характер делеции или её привязка к костномозговому происхождению клеток. Качественно новый уровень доказательности обеспечили модели с индуцируемым исключением рецептора в отдельных клеточных популяциях. M.C. Gissler и соавт. (2024) на данных одноклеточного РНК-секвенирования аорты мышей *Ldlr-/-* показали, что макрофаги являются основным CD36-экспрессирующим типом клеток поражения, и создали линию с тамоксифен-индуцируемой макрофаг-специфической (CX3CR1) делецией CD36 на фоне *Ldlr-/-*. Избирательное исключение рецептора именно в макрофагах существенно уменьшало площадь некротического ядра, то есть снижало уязвимость бляшки, а *in vitro* сопровождалось падением продукции активных форм кислорода и захвата окисленных ЛПНП [29].

Не менее показателен результат, полученный на эндотелий-специфической модели. U.R. Rekhі и соавт. (2021), используя промотор *Tie2e*, не затрагивающий гемопоэтические клетки, получили мышей с делецией CD36 только в эндотелии и скрестили их с линией *Ldlr-/-*. У самок отсутствие эндотелиального CD36 сопровождалось уменьшением площади аортальных поражений примерно на 40 % ( $p < 0,02$ ) и улучшением толерантности к глюкозе, тогда как у самцов различий по площади поражений не выявлено [30]. Таким образом, вклад CD36 оказывается не только клеточно-, но и пол-специфичным. Совокупность этих данных подтверждает важность того, в какой клетке и в каком метаболическом контексте работает данный рецептор.

#### **Экспрессия CD36 в тканях и клетках человека**

В коронарных и аортальных бляшках человека CD36 обильно экспрессируется пенными клетками, причём преимущественно в ядре поражения, тогда как SR-A имеет иное пространственно-временное распределение [31]. В материале каротидной эндартерэктомии CD36 иммуногистохимически локализуется в макрофагально-богатых зонах интимы [32]. Экспрессия рецептора повышена на моноцитах пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа [13]. Вместе с тем данные исследования носят наблюдательный характер, выполнены на небольших выборках и не позволяют разграничить причину и следствие.

#### **Растворимый CD36 как биомаркёр**

Растворимая форма рецептора (sCD36) циркулирует в плазме преимущественно в составе клеточных микровезикул. Повышенные уровни описаны у пациентов с симптомными каротидными бляшками: наиболее высокие значения регистрировались у лиц с симптоматикой давностью менее двух месяцев ( $n = 16$ ) по сравнению с группами более отдалённой симптоматики и бессимптомного течения, при отсутствии различий по С-реактивному белку, липидам и HbA1c; у пациентов с эконегативными («мягкими») бляшками отмечалась тенденция к более высоким уровням sCD36 ( $p = 0,087$ ) [32]. В европейской когорте RISC ( $n = 1296$  лиц без

диабета) sCD36 ассоциировался с инсулинорезистентностью, стеатозом печени и толщиной комплекса интима-медиа [33].

Однако воспроизводимость этих находок ограничена. У пациентов с ранней ИБС корреляций sCD36 с плотностью и толщиной атероматозной бляшки, а также с лодыжечно-плечевым индексом выявлено не было [34]. В проспективном исследовании, вложенном в датскую популяционную когорту Diet, Cancer and Health, уровень CD36 плазмы не был предиктором ИБС в общей популяции (ОР для верхнего терциля против нижнего 1,02; 95 % ДИ 0,84–1,23); повышенный риск обнаружен лишь в подгруппе с сопутствующим сахарным диабетом (ОР 2,83; 95 % ДИ 1,08–7,45) при сравнении с референсной группой без диабета и с низшим терцилем CD36 [35].

Основные методологические ограничения — отсутствие стандартизованного иммуноферментного анализа, зависимость результата от преаналитического этапа (микровезикулярная природа анализата), выраженные конфаундеры (статины снижают экспрессию CD36 на моноцитах, гипергликемия и рацион с высоким содержанием жира повышают её) и скудность проспективных данных с жёсткими конечными точками [12,13].

#### Генетические данные

Наиболее изучен интронный вариант rs1761667 (G>A). Систематический обзор и метаанализ 25 исследований (11 494 участника, поиск до 15 июня 2024 г.) показал, что носители аллеля А варианта rs1761667 имеют более высокий уровень холестерина ЛПВП и повышенный риск ранней ИБС, тогда как носители аллеля G вариантов rs1049673 и rs3211956 — более низкий уровень холестерина ЛПВП и сниженный риск ранней ИБС; при этом «антиатерогенный» эффект последних двух вариантов прослеживался главным образом в китайских выборках, а влияние на риск, по заключению авторов, по меньшей мере частично опосредовано дислипидемией [36].

#### Парадокс наследственного дефицита CD36

Противоречивые сведения получены при изучении наследственного дефицита CD36 — состояния, распространённого в азиатских и африканских популяциях и практически не встречающегося у европеоидов [36]. Различают тип I (отсутствие рецептора на тромбоцитах и на моноцитах/макрофагах) и тип II (отсутствие только на тромбоцитах).

Исходя из «липидной» логики, дефицит CD36 должен был бы защищать от атеросклероза. В действительности наблюдается обратная картина. У японских пациентов с дефицитом CD36 при проведении эугликемического гиперинсулинемического клэмпса выявлена инсулинорезистентность, а также повышение уровня свободных жирных кислот, триглицеридов и гликемии [38]. В работе М. Yuasa-Kawase и соавт. (2012) заболеваемость ИБС у лиц с дефицитом CD36 существенно превышала популяционную: ИБС выявлена у 50 % (20 из 40) пациентов при скинтиграфии миокарда с <sup>123</sup>I-ВМПП и у 37,5 % (3 из 8) при скрининге методом проточной цитометрии; частота дефицита CD36 среди пациентов с ИБС (n = 319) втрое превышала таковую у здоровых лиц (n = 1239) — 0,9 % против 0,3 %; p < 0,0001 [39].

Эти данные требуют осторожной интерпретации: значительная часть японских пациентов с дефицитом CD36 выявляется именно в ходе кардиологического обследования, что создаёт систематическую ошибку отбора. Тем не менее, пожизненное отсутствие CD36 во всех тканях нарушает утилизацию жирных кислот миокардом и скелетными мышцами, перенаправляет липидные потоки, провоцирует инсулинорезистентность и дислипидемию, то есть системные метаболические последствия перевешивают локальное «антипенистое» преимущество [15,38, 39].

Таким образом, полное системное и пожизненное выключение CD36 не является приемлемой терапевтической стратегией. Перспективны лишь клеточно- и тканеспецифические, обратимые и, желательно, «смещённые» (biased) воздействия, избирательно подавляющие проатерогенный сигналинг при сохранении метаболических и эффероцитарных функций рецептора. Данные клеточно-специфических моделей [29,30] показывают, что такая избирательность достижима.

#### Перспективы терапевтического воздействия на CD36

##### Малые молекулы и ковалентные ингибиторы

Наиболее известен сульфо-N-сукцинимидил олеат (SSO), ковалентно модифицирующий Lys164 в области входа в гидрофобную полость эктодомена; SSO блокирует захват жирных кислот, кальциевую сигнализацию и захват окисленных ЛПНП макрофагами [40]. Однако при системном применении SSO недостаточно селективен и остаётся исследовательским инструментом, а не кандидатом в лекарственные средства. Идентифицирован и ряд низкомолекулярных соединений с анти-CD36 активностью, уменьшавших в независимых моделях грызунов депозицию липидов в артериальной стенке, постпрандиальную гипертриглицеридемию и гликемию при одновременном улучшении чувствительности к инсулину [41].

#### **Селективные пептидные и азапептидные лиганды**

EP 80317 представляет собой синтетический гексапептид из семейства высвобождающих гормон роста пептидов, лишённый соматотропной активности и селективно связывающий CD36. У мышей apoE<sup>-/-</sup> на атерогенной диете ежедневное подкожное введение EP 80317 (300 мкг/кг) предотвращало развитие атеросклеротических поражений; принципиально, что эффект полностью отсутствовал у мышей apoE<sup>-/-</sup>-Cd36<sup>-/-</sup>, что доказывает CD36-зависимость действия препарата [42]. В отдельной работе EP 80317 снижал накопление меченных <sup>111</sup>In макрофагов в аортальных поражениях на 65 % ( $p < 0,001$ ) при уменьшении площади поражений на 43 %, что сопровождалось подавлением фосфорилирования киназы Ruk2 — представителя семейства киназ фокальных контактов — и снижением экспрессии NADPH-оксидазы, iNOS, VCAM-1 и CCL2 [43]. Существенно, что механизм действия связан не с простым блокированием рецептора: CD36-опосредованная активация оси PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$ -ABCA1/ABCG1 усиливает отток холестерина из макрофага и обратный транспорт холестерина [44].

Дальнейшим развитием направления стали азапептидные аналоги GHRP-6. Линейные производные MPE-001 и MPE-003 продемонстрировали у мышей apoE<sup>-/-</sup> не только атеропротективный, но и атерорегрессивный потенциал [45]. Их макроциклический преемник MPE-298 при 8-недельном ежедневном введении мышам apoE<sup>-/-</sup> на диете с высоким содержанием жира и холестерина замедлял прогрессирование поражений и повышал стабильность бляшки: число каспаза-3-позитивных клеток снижалось примерно на 45 %, увеличивалось содержание коллагена, возрастало соотношение CD206/iNOS-позитивных клеток, уменьшался некроз — то есть воздействие реализовалось через восстановление эффероцитоза [46]. Концептуально это наиболее привлекательный подход: речь идёт не об элиминации рецептора, а о переключении его сигнальной программы с провоспалительной на разрешающую.

#### **Подавление экспрессии**

Введение антисмысловых олигонуклеотидов к CD36 атеросклеротическим мышам снижало сывороточный уровень интерлейкина-1 $\beta$  и накопление кристаллов холестерина в бляшках [21]. Развитие технологий малых интерферирующих РНК и антисмысловых олигонуклеотидов с направленной доставкой в макрофаги (липидные наночастицы, лиганд-конъюгированные конструкции) делает такой подход технически реалистичным. Ключевым требованием остаётся клеточная селективность, вытекающая как из уроков наследственного дефицита CD36, так и из разнонаправленных результатов макрофаг- и эндотелий-специфических моделей [29,30].

**Таблица 1.** Экспериментальные подходы к фармакологической модуляции CD36 при атеросклерозе.**Table 1.** Experimental approaches to pharmacological modulation of CD36 in atherosclerosis

| Авторы, год [источник]                                     | Агент                                                                               | Механизм воздействия на CD36                                                                                                                                               | Полученные результаты                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kuda O. и соавт., 2013 [40]                                | Сульфо-N-сукцинимидил олеат (SSO)                                                   | Ковалентная модификация Lys164 у входа в гидрофобную полость эктодомена; необратимая блокада связывания лигандов                                                           | Блокада захвата длинноцепочечных жирных кислот, кальциевой сигнализации и захвата окисленных ЛПНП макрофагами. При системном введении недостаточно селективен; остаётся исследовательским инструментом                                                                                                                          |
| Marleau S. и соавт., 2005 [42]                             | EP 80317 (гексапептид семейства GHRP, лишний соматотропной активности)              | Селективный лиганд CD36; не простая блокада, а перенастройка сигнальной программы рецептора                                                                                | Ежедневное подкожное введение (300 мкг/кг) предотвращало развитие атеросклеротических поражений у мышей apoE <sup>-/-</sup> на атерогенной диете; эффект полностью отсутствовал у apoE <sup>-/-</sup> -Cd36 <sup>-/-</sup> , что доказывает CD36-зависимость действия                                                           |
| Harb D. и соавт., 2009 [43]; Bujold K. и соавт., 2009 [44] | EP 80317 (300 мкг/кг/сут, 6 и 12 нед)                                               | CD36- и Src-зависимое подавление фосфорилирования киназы Pyk2; активация оси PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$ -ABCA1/ABCG1 с усилением оттока холестерина                       | Снижение накопления меченных <sup>111</sup> In макрофагов в аортальных поражениях на 65 % (p < 0,001) при уменьшении площади поражений на 43 %; снижение экспрессии NADPH-оксидазы, iNOS, VCAM-1 и CCL2                                                                                                                         |
| Sheedy F.J. и соавт., 2013 [21]                            | Антисмысловые олигонуклеотиды к CD36                                                | Подавление экспрессии рецептора с прерыванием CD36-зависимой внутриклеточной нуклеации лигандов и активации инфламмосомы NLRP3                                             | Снижение сыровоточного уровня интерлейкина-1 $\beta$ и накопления кристаллов холестерина в бляшках атеросклеротических мышей                                                                                                                                                                                                    |
| Авторы, год [источник]                                     | Агент                                                                               | Механизм воздействия на CD36                                                                                                                                               | Полученные результаты                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Frégeau G. и соавт., 2020 [45]                             | MPE-001 и MPE-003 — линейные азапептидные производные GHRP-6                        | Селективное «смещённое» связывание CD36 с изменением сигнальной программы макрофага                                                                                        | Атеропротективный и, что принципиально, атерорегрессивный эффект у мышей apoE <sup>-/-</sup> ; снижение экспрессии провоспалительных биомаркёров                                                                                                                                                                                |
| Gauvin J. и соавт., 2023 [46]                              | MPE-298 — макроциклический азапептидный лиганд CD36                                 | «Смещённый» (biased) агонизм: переключение программы макрофага с провоспалительной на разрешающую, с восстановлением эффероцитоза                                          | 8 недель ежедневных инъекций мышам apoE <sup>-/-</sup> на диете с высоким содержанием жира и холестерина: замедление прогрессирования поражений и признаки стабилизации бляшки — снижение числа каспаза-3-позитивных клеток ( $\approx$ 45 %), увеличение содержания коллагена, рост соотношения CD206/iNOS, уменьшение некроза |
| Обзорные данные [15]                                       | Ингибиторы пальмитилирования (DHNHC4/5) и модуляторы мембранного трафика            | Воздействие не на количество, а на локализацию рецептора: изменение доли CD36 на плазматической мембране через посттрансляционные модификации и эндосомальную рециркуляцию | Переключение CD36 на митохондриальную локализацию, усиление $\beta$ -окисления жирных кислот, уменьшение липидного накопления и воспаления (доклинические модели)                                                                                                                                                               |
| Обзорные данные [13,41]                                    | Наносистемы, адресованные в бляшку; природные полифенолы (сальвианоловая кислота B) | CD36 как «якорь» для адресной доставки; прямое снижение активности рецептора природными соединениями                                                                       | Двойное таргетирование макрофагов поражения с усилением оттока холестерина; биомиметические частицы сочетают тропность к очагу воспаления с нейтрализацией цитокинов                                                                                                                                                            |

*Примечание. GHRP — пептиды, высвобождающие гормон роста; iNOS — индуцибельная NO-синтаза; VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; sCD36 — растворимая форма CD36. Все представленные данные получены в доклинических моделях; ни один из перечисленных агентов не проходил клинических испытаний при атеросклерозе.*

### **Модуляция посттрансляционных модификаций и мембранного трафика**

Поскольку функциональная активность CD36 определяется преимущественно долей рецептора на плазматической мембране, перспективным представляется воздействие на его пальмитоилирование, убиквитинирование и эндосомальную рециркуляцию, регулирующую вакуолярной H<sup>+</sup>-АТФазой [15]. Ингибирование пальмитоилирования переключает CD36 на митохондриальную локализацию, усиливает  $\beta$ -окисление жирных кислот и уменьшает липидное накопление и воспаление. Подобные «сдвигающие» подходы позволяют изменять поведение рецептора, а не его количество, что теоретически обеспечивает лучший профиль безопасности.

### **Нанотехнологические платформы и природные соединения**

Быстро развивается направление, использующее CD36 в качестве «якоря» для адресной доставки в бляшку: наночастицы, оболочка которых модифицирована фосфатидилсерином (лигандом CD36) и аполипопротеином A-I (лигандом SR-BI), обеспечивают двойное таргетирование макрофагов поражения и одновременно усиливают отток холестерина. Биомиметические частицы, покрытые мембраной макрофагов (несущей CD36, CCR2, TNFR2), сочетают тропность к очагу воспаления с нейтрализацией циркулирующих цитокинов. Отдельно изучаются полифенолы природного происхождения, в частности сальвианоловая кислота В из *Salvia miltiorrhiza*, обладающая анти-CD36 активностью [13,41].

### **Непрямая модуляция существующими препаратами**

Статины снижают экспрессию CD36 на моноцитах и ассоциируются с более низким уровнем sCD36. Напротив, агонисты PPAR $\gamma$  (пиоглитазон) повышают экспрессию рецептора, что наглядно иллюстрирует его двойственность: усиление захвата окисленных ЛПНП сопровождается индукцией ABCA1/ABCG1 и активацией оттока холестерина, а результирующий вектор зависит от контекста [11–13]. Это предостерегает от упрощённой трактовки «чем меньше CD36, тем лучше».

### **Барьеры клинической трансляции**

На сегодняшний день ни один CD36-направленный агент не прошёл клинических испытаний при атеросклерозе, и доказательная база носит исключительно доклинический характер (табл. 1). Основные препятствия включают: (1) плеiotропность рецептора, участвующего в эффероцитозе, ангиогенезе, вкусовой рецепции жиров, противомикробном врождённом иммунитете и энергетическом метаболизме миокарда; (2) риск метаболических нежелательных эффектов, прогнозируемый на основании фенотипа наследственного дефицита; (3) клеточную и, по последним данным, половую разнонаправленность эффектов рецептора [29,30]; (4) отсутствие валидированного фармакодинамического биомаркера и метода прижизненной оценки активности CD36 в бляшке; (5) необходимость длительных исследований с клиническими конечными точками при относительно небольшом ожидаемом дополнительном эффекте на фоне современной липидснижающей терапии.

### **Обсуждение и заключение**

Накопленные за три десятилетия данные позволяют охарактеризовать CD36 как узловую молекулу атерогенеза. Рецептор объединяет в одной структуре функции транспортёра липидов, сквенджер-рецептора, паттерн-распознающего рецептора и внутриклеточной сигнальной платформы, обеспечивая последовательный переход от захвата модифицированных липопротеинов к образованию пенистой клетки, от пенистой клетки — к активации осей TLR4/TLR6–NF- $\kappa$ B и TLR2-зависимого апоптоза, инфламасомы NLRP3, и далее — к дефекту эффероцитоза и формированию некротического ядра. Дополнительно CD36 связывает дислипидемию с протромботическим фенотипом тромбоцитов, замыкая патогенетическую цепь от атерогенеза к атеротромбозу.

Эксперименты на глобальных нокаутах показали, что CD36 не является единственным путём формирования пенистых клеток, а его делеция влияет прежде всего на воспалительный фенотип и стабильность поражения. Клеточно-специфические модели последних лет уточнили эту картину: избирательное выключение рецептора в макрофагах уменьшает некротическое ядро и уязвимость бляшки, тогда как эффект эндотелиального CD36 оказался пол-специфичным. Это переводит вопрос из плоскости «нужен ли CD36» в плоскость «в какой клетке и в каком контексте его модулировать».

Валидация фармакодинамических маркёров в проспективных когортах с жёсткими конечными точками; разработка методов прижизненной визуализации CD36-зависимого воспаления в бляшке; выполнение исследований по менделевской рандомизации для оценки причинности связи; обязательный учёт половых различий; и, наконец, проведение первых исследований I–II фазы с безопасными клеточно-селективными агентами — приоритетные направления дальнейших исследований.

Таким образом, CD36 остаётся одним из наиболее аргументированных кандидатов на роль терапевтической мишени «остаточного воспалительного риска» при атеросклерозе — при условии, что рецептор необходимо модулировать, а не выключать.

### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн обзора — Д.Ю., Р.А., У.Н.; поиск и отбор литературы — Д.Ю., Р.А.; анализ и интерпретация данных — Д.Ю., Р.А., А.Ш.; написание первичного текста — Д.Ю., Р.А.; критический пересмотр и редактирование — У.Н., Ш.А., А.Ш.; научное руководство — Р.А., У.Н., Ш.А., А.Ш. Все авторы прочли и одобрили окончательный вариант рукописи и несут ответственность за все аспекты работы.

### **Authors' contribution**

Concept and review design — D.Yu., R.A. and U.N.; literature search and selection — D.Yu. and R.A.; data analysis and interpretation — D.Yu., R.A. and A.Sh.; writing—original draft preparation — D.Yu. and R.A.; critical review and editing — U.N., Sh.A. and A.Sh.; scientific supervision — R.A., U.N., Sh.A. and A.Sh. All authors have read and approved the final version of the manuscript and are accountable for all aspects of the work.

### **Источник финансирования**

Исследование не имело внешнего финансирования. Плата за публикацию статьи (APC) не взималась.

### **Funding source**

This research received no external funding. No article processing charge (APC) was applied for the publication of this article.

### **Соответствие принципам этики**

Этическая экспертиза и одобрение не требовались, поскольку настоящая работа является обзором опубликованных научных данных и не включает исследования с участием людей или животных.

### **Ethics approval**

Ethical review and approval were not required because this study is a review of previously published scientific data and did not involve human participants or animals.

### **Информированное согласие на публикацию**

Не применимо. Настоящая работа является обзором опубликованных научных данных и не содержит исследований с участием людей, а также персональных данных пациентов.

### **Consent for publication**

Not applicable. This study is a review of previously published scientific data and does not involve human participants or identifiable patient information.

### **Заявление о доступности данных**

В настоящем исследовании новые данные не создавались и не анализировались. Все сведения, использованные при подготовке обзора, получены из опубликованных научных источников, ссылки на которые приведены в списке литературы.

### **Data Availability Statement**

No new data were created or analyzed in this study. All information used in this review was obtained from previously published scientific sources, which are cited in the References section.

### **Благодарности**

Авторы выражают благодарность всем исследователям, чьи научные работы были использованы при подготовке настоящего обзора.

### Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to all researchers whose published studies contributed to the preparation of this review.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Сокращения

|              |                                                     |
|--------------|-----------------------------------------------------|
| ССЗ          | сердечно-сосудистые заболевания                     |
| ИБС          | ишемическая болезнь сердца                          |
| ЛПНП         | липопротеины низкой плотности                       |
| ЛПВП         | липопротеины высокой плотности                      |
| CD36 / SR-B2 | скэвенджер-рецептор класса В типа 2                 |
| SR-A         | скэвенджер-рецептор класса А                        |
| SR-BI        | скэвенджер-рецептор класса В типа I                 |
| TLR          | Toll-подобные рецепторы                             |
| NLRP3        | NLR family pyrin domain containing 3                |
| NF-κB        | ядерный фактор κB                                   |
| PPARγ        | рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом γ |
| LXRα         | печёночный X-рецептор α                             |
| sCD36        | растворимая форма CD36                              |
| SSO          | сульфо-N-сукцинимидил олеат                         |
| GHRP         | пептиды, высвобождающие гормон роста                |
| iNOS         | индуцибельная NO-синтаза                            |
| VCAM-1       | молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа    |

### Литература

- [1] Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases and risk factors in 204 countries and territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86(22):2167-2243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.015>
- [2] GBD 2023 Causes of Death Collaborators. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet.* 2025;406(10513):1811-1872. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01917-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01917-8)
- [3] Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(25):2350-2473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>
- [4] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592(7855):524-533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
- [5] Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: recent developments. *Cell.* 2022;185(10):1630-1645. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.004>
- [6] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- [7] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
- [8] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
- [9] Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem.* 1993;268(16):11811-11816.
- [10] Silverstein RL, Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Sci Signal.* 2009;2(72):re3. <https://doi.org/10.1126/scisignal.272re3>
- [11] Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest.* 2001;108(6):785-791. <https://doi.org/10.1172/JCI14006>

- [12] Shu H, Peng Y, Hang W, Nie J, Zhou N, Wang DW. The role of CD36 in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2022;118(1):115-129. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa319>
- [13] Tian K, Xu Y, Sahebkar A, Xu S. CD36 in atherosclerosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(10):59. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00870-8>
- [14] Hsieh FL, Turner L, Bolla JR, Robinson CV, Lavstsen T, Higgins MK. The structural basis for CD36 binding by the malaria parasite. *Nat Commun.* 2016;7:12837. <https://doi.org/10.1038/ncomms12837>
- [15] Glatz JFC, Heather LC, Luiken JJFP. CD36 as a gatekeeper of myocardial lipid metabolism and therapeutic target for metabolic disease. *Physiol Rev.* 2024;104(2):727-764. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2023>
- [16] Podrez EA, Poliakov E, Shen Z, et al. Identification of a novel family of oxidized phospholipids that serve as ligands for the macrophage scavenger receptor CD36. *J Biol Chem.* 2002;277(41):38503-38516. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203318200>
- [17] Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem.* 2002;277(51):49982-49988. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209649200>
- [18] Rahaman SO, Lennon DJ, Febbraio M, Podrez EA, Hazen SL, Silverstein RL. A CD36-dependent signaling cascade is necessary for macrophage foam cell formation. *Cell Metab.* 2006;4(3):211-221. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.06.007>
- [19] Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima. *J Clin Invest.* 2009;119(1):136-145. <https://doi.org/10.1172/JCI35535>
- [20] Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat Immunol.* 2010;11(2):155-161. <https://doi.org/10.1038/ni.1836>
- [21] Sheedy FJ, Grebe A, Rayner KJ, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation. *Nat Immunol.* 2013;14(8):812-820. <https://doi.org/10.1038/ni.2639>
- [22] Seimon TA, Nadolski MJ, Liao X, et al. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab.* 2010;12(5):467-482. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.09.010>
- [23] Chen Y, Yang M, Huang W, et al. Mitochondrial metabolic reprogramming by CD36 signaling drives macrophage inflammatory responses. *Circ Res.* 2019;125(12):1087-1102. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315833>
- [24] Podrez EA, Byzova TV, Febbraio M, et al. Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype. *Nat Med.* 2007;13(9):1086-1095. <https://doi.org/10.1038/nm1626>
- [25] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest.* 2000;105(8):1049-1056. <https://doi.org/10.1172/JCI9259>
- [26] Febbraio M, Guy E, Silverstein RL. Stem cell transplantation reveals that absence of macrophage CD36 is protective against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(12):2333-2338. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000148007.06370.68>
- [27] Moore KJ, Kunjathoor VV, Koehn SL, et al. Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *J Clin Invest.* 2005;115(8):2192-2201. <https://doi.org/10.1172/JCI24061>
- [28] Manning-Tobin JJ, Moore KJ, Seimon TA, et al. Loss of SR-A and CD36 activity reduces atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell formation in hyperlipidemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(1):19-26. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.176644>
- [29] Gissler MC, Mwinyella T, Horstmann H, et al. Macrophage expressed CD36 drives plaque destabilisation in atherogenesis [abstract]. *Atherosclerosis.* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118344>
- [30] Rekhi UR, Omar M, Alexiou M, Delyea C, Immaraj L, Elahi S, Febbraio M. Endothelial cell CD36 reduces atherosclerosis and controls systemic metabolism. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:768481. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.768481>
- [31] Nakagawa-Toyama Y, Yamashita S, Miyagawa J, et al. Localization of CD36 and scavenger receptor class A in human coronary arteries: a possible difference in the contribution of both receptors to plaque formation. *Atherosclerosis.* 2001;156(2):297-305. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00659-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00659-4)
- [32] Handberg A, Skjelland M, Michelsen AE, et al. Soluble CD36 in plasma is increased in patients with symptomatic atherosclerotic carotid plaques and is related to plaque instability. *Stroke.* 2008;39(11):3092-3095. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.517128>

- [33] Handberg A, Højlund K, Gastaldelli A, et al. Plasma sCD36 is associated with markers of atherosclerosis, insulin resistance and fatty liver in a nondiabetic healthy population. *J Intern Med.* 2012;271(3):294-304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02442.x>
- [34] Rać M, Krzystolik A, Rać M, et al. Is plasma-soluble CD36 associated with density of atheromatous plaque and ankle-brachial index in early-onset coronary artery disease patients? *Kardiol Pol.* 2016;74(6):570-575. <https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0234>
- [35] Wang Y, Zhu J, Handberg A, et al. Association between plasma CD36 levels and incident risk of coronary heart disease among Danish men and women. *Atherosclerosis.* 2018;277:163-168. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.045>
- [36] Luo Z, Lv L. Impacts of CD36 variants on plasma lipid levels and the risk of early-onset coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2025;2025:8098173. <https://doi.org/10.1155/cdr/8098173>
- [37] Momeni-Moghaddam MA, Asadikaram G, Akbari H, et al. CD36 gene polymorphism rs1761667 (G>A) is associated with hypertension and coronary artery disease in an Iranian population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1111-6>
- [38] Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K, Nozaki S, Yamashita S, Matsuzawa Y. CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet.* 2001;357(9269):686-687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04138-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04138-6)
- [39] Yuasa-Kawase M, Masuda D, Yamashita T, et al. Patients with CD36 deficiency are associated with enhanced atherosclerotic cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(3):263-275. <https://doi.org/10.5551/jat.10603>
- [40] Kuda O, Pietka TA, Demianova Z, et al. Sulfo-N-succinimidyl oleate (SSO) inhibits fatty acid uptake and signaling for intracellular calcium via binding CD36 lysine 164: SSO also inhibits oxidized low density lipoprotein uptake by macrophages. *J Biol Chem.* 2013;288(22):15547-15555. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.473298>
- [41] Wen SY, Zhi X, Liu HX, Wang X, Chen YY, Wang L. Is the suppression of CD36 a promising way for atherosclerosis therapy? *Biochem Pharmacol.* 2024;219:115965. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115965>
- [42] Marleau S, Harb D, Bujold K, et al. EP 80317, a ligand of the CD36 scavenger receptor, protects apolipoprotein E-deficient mice from developing atherosclerotic lesions. *FASEB J.* 2005;19(13):1869-1871. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3253fje>
- [43] Harb D, Bujold K, Febbraio M, Sirois MG, Ong H, Marleau S. The role of the scavenger receptor CD36 in regulating mononuclear phagocyte trafficking to atherosclerotic lesions and vascular inflammation. *Cardiovasc Res.* 2009;83(1):42-51. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp081>
- [44] Bujold K, Rhoads D, Jossart C, Febbraio M, Marleau S, Ong H. CD36-mediated cholesterol efflux is associated with PPAR $\gamma$  activation via a MAPK-dependent COX-2 pathway in macrophages. *Cardiovasc Res.* 2009;83(3):457-464. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp118>
- [45] Fréneau G, Sarduy R, Elimam H, et al. Atheroprotective and atheroregressive potential of azapeptide derivatives of GHRP-6 as selective CD36 ligands in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2020;307:52-62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.010>
- [46] Gauvin J, Fréneau G, Elimam H, et al. A cyclic azapeptide ligand of the scavenger receptor CD36/SR-B2 reduces the atherosclerotic lesion progression and enhances plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice. *Front Pharmacol.* 2023;14:1204905. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1204905>

**Отказ от ответственности/Примечание издателя:** Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

**Disclaimer of liability/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.