

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Тарасова М.В., Елистратова И.В., Морозов С.Г.

Экспрессия рецепторов нейтрофилов периферической крови при обострении atopического дерматита у взрослых мужчин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Нейтрофилы периферической крови играют важную роль в патогенезе atopического дерматита. При обострении atopического дерматита изменяется экспрессия рецепторов на поверхности нейтрофилов и сопряженные с ними сигнальные пути.

Цель исследования – изучение экспрессии рецепторов семейства TREM (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells) на поверхности нейтрофилов и моноцитов периферической крови взрослых людей в начале периода обострения заболевания.

Методика. В исследовании приняли участие 70 больных atopическим дерматитом и 22 здоровых донора. Кровь брали из локтевой вены натощак в вакутейенеры с ЭДТА. После удаления эритроцитов лизирующим буфером (Becton Dickinson) лейкоциты окрашивали моноклональными антителами к специфическим рецепторам нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов (BD-bioscience, Germany), а также к рецепторам TREM-1 и sTREM-1 (R&D System, Minneapolis, MN, USA), и TREM-2 (Abcam, UK). Флуоресценцию клеток анализировали на проточном цитометре FACSCalibur по программе CellQuest. При анализе флуоресценции нефракционированных клеток сначала устанавливали гейты основных популяций на каналах FSC/SSC. Затем выделяли гейт нейтрофилов и в нем анализировали экспрессию рецепторов на каналах FL-1A/FL-2A (CD16/TREM-1 и CD16/TREM-2). Определяли процент антиген-положительных клеток и интенсивность флуоресценции в условных единицах. Экспрессию рецепторов TREM-1 и TREM-2 на моноцитах измеряли аналогично в гейте моноцитов. Концентрацию растворимого рецептора sTREM-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью антител (R&D System, Minneapolis).

Результаты. Показано повышение экспрессии рецепторов TREM-1 в ранний период обострения atopического дерматита, положительно коррелирующее со степенью активности процесса. Установлено статистически значимое повышение экспрессии рецепторов TREM-2 на нейтрофилах периферической крови больных на ранней стадии обострения по сравнению с донорами и пациентами в стадии ремиссии. Показано, что повышение экспрессии растворимого рецептора sTREM-1 в клетках нейтрофилов, а также повышение его концентрации в сыворотке крови положительно коррелирует с тяжестью течения atopического дерматита по индексу SCORAD. Экспрессия рецепторов TREM-1 на нейтрофилах повышается как при стимуляции клеток бактериальными пептидами, так и при контаминации кожи бактериями, но в любом случае TREM-1 поддерживает воспаление и коррелирует с тяжестью течения atopического дерматита. **Заключение.** Комплексный анализ экспрессии рецепторов семейства TREM позволяет оценить степень активности воспалительного процесса при atopическом дерматите.

Ключевые слова: atopический дерматит; обострение, нейтрофилы, рецепторы, TREM.

Для цитирования: Тарасова М.В., Елистратова И.В., Морозов С.Г. Экспрессия рецепторов нейтрофилов периферической крови при обострении atopического дерматита у взрослых мужчин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(3): 29-34.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.29-34

Для корреспонденции: Морозов Сергей Георгиевич, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор НИИОПП, e-mail: biopharm@list.ru

Финансирование: Исследование выполнено за счет средств НИИОПП и не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи были частично представлены на конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» в Пущино-на-Оке в мае 2019г.

Поступила 20.05.2019

Tarasova M.V., Elistratova I.V., Morozov S.G.

Neutrophil receptor expression in peripheral blood of adult male patients with exacerbation of atopical dermatitis

Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Peripheral blood neutrophils play an important role in the pathogenesis of atopical dermatitis (AD). AD exacerbation induces changes in the neutrophil surface receptor expression and coupled signaling pathways. **Aim** of this work was to evaluate TREM (triggering

receptor expressed on myeloid cells) receptor expression on neutrophils and monocytes in peripheral blood of adult patients with AD at the beginning of exacerbation period. **Methods:** This study included 70 patients with AD and 22 healthy donors. Blood was withdrawn from the cubital vein in fasting state and collected in vacutainers with EDTA. Following removal of red blood cells with a lysing buffer (Becton Dickinson) leukocytes were stained with monoclonal antibodies to specific receptors of neutrophils, lymphocytes, and monocytes (BD Bioscience, Germany) and to TREM-1, sTREM-1 (R&D System, Minneapolis, MN, USA), and TREM-2 (Abcam, UK) receptors. Cell fluorescence was analyzed using a FACSCalibur flow cytometer with CellQuest software. In analyzing fluorescence of unfractionated cells, gates of major populations were set on FSC/SSC channels. The neutrophil gate was isolated, and receptor expression was analyzed on FL-1A/FL-2A channels (CD16/TREM-1 and CD16/TREM-2). Proportion of antigen-positive cells was determined; fluorescence intensity was measured in conventional units. TREM-1 and TREM-2 receptor expression on monocytes was measured by the same method in the monocyte gate. Serum concentration of soluble sTREM-1 receptor was measured by enzyme immunoassay with antibodies (R&D System, Minneapolis). **Results.** Elevated TREM-1 receptor expression was observed in the early period of AD exacerbation and positively correlated with AD severity. The expression of TREM-2 receptors on peripheral blood neutrophils was significantly increased in patients with early exacerbation of AD compared to donors and patients in remission. Increased expression of the sTREM-1 soluble receptor on neutrophils and its increased serum concentration positively correlated with AD severity. The TREM-1 receptor expression on neutrophils was increased after either a bacterial peptide exposure or stimulation of immune response by skin bacteria. In both cases, TREM-1 supported inflammation and correlated with AD severity. **Conclusion:** A comprehensive analysis of the TREM family receptor expression allows assessing the intensity of inflammation process in atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, exacerbation, neutrophils, receptors, TREM.

For citation: Tarasova M.V., Elistratova I.V., Morozov S.G. Neutrophil receptor expression in peripheral blood of adult male patients with exacerbation of atopic dermatitis. *Pathologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(3): 29-34. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.29-34

For correspondence: *Sergey G. Morozov*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the "Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of General Pathology and Pathophysiology", 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russian Federation, e-mail: biopharm@list.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. Some part of this work has been present on the conference "Receptors and intercellular signaling", Puschino-na-Oke, May 2019, and has been partly printed in the conference abstract book.

Acknowledgments. The study has no sponsorships.

Поступила 20.05.2019

Введение

Атопическим дерматитом (АтД) страдает около 10% населения развитых стран. Изучение патогенеза АтД актуально для выявления новых мишеней действия лекарственных препаратов. Важную роль в патогенезе АтД играют нейтрофилы, в связи с секрецией активных биологических соединений, поддерживающих воспалительный процесс в коже и тканях больных [1]. Нейтрофилы относятся к полиморфноядерным гранулоцитам и играют роль в активации природного иммунного ответа организма на инфекционные патогены за счет продукции активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (interleukin, IL), фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor, TNF- α) и др.), протеаз (эластазы нейтрофилов и других протеаз из первичных и вторичных гранул нейтрофилов), микроРНК [2], а также за счет эффекторной функции в межклеточных взаимодействиях при адаптивном иммунитете. Разнообразие рецепторов нейтрофилов на поверхности их плазматической мембраны позволяет инициировать сигнальные пути в клетке, включающие активацию G-протеинов, кальциевые сигналы, протеинкиназы, липидные киназы, адаптерные белки, белки цитоскелета и т.д. [3].

Нейтрофилы экспрессируют различные типы рецепторов: это G-протеин-сопряженные рецепторы хемокинов и хемоаттрактантов, Fc-рецепторы, рецепторы адгезии (селектины, лиганды селективов, интегрины), рецепторы цитокинов, рецепторы, сопряженные с сигналами природного иммунитета (TLR, лектины C-типа и др.). К последней группе относится семейство TREM (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells), которое входит в суперсемейство иммуноглобулинов (Ig) и включает рецепторы TREM-1, TREM-2, растворимую форму sTREM-1, а также TREM-подобные транскрипты TREM-LT1, TREM-LT2, которые экспрессируются на нейтрофилах и моноцитах периферической крови [4]. Всё семейство регулирует воспалительную реакцию в ответ на инфекционные агенты.

У человека известны 2 изоформы TREM-1. TREM-1 – это мембранный рецептор, ассоциированный с адаптером DAP12, который стабилизирует TREM-1 на поверхности мембраны в мультимеризованном состоянии [5], и растворимый рецептор sTREM-1, экспрессия которого повышается при инфекции; sTREM-1 повышает уровень мРНК TREM1 в нейтрофилах [6], но при этом работает как контр-регуляторная молекула, то есть ослабляет активность воспалительного процесса, спо-

собствуя выживаемости организма [7]. TREM-1 усиливает провоспалительный ответ на бактериальную инфекцию, его активация повышает число нейтрофилов в периферической крови [8], индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов IL-10 и TNF- α [9], амплифицирует воспалительные сигналы за счет активации NLRP3 инфламмасом [10] и играет важную роль в системных инфекциях [11]. Уровень TREM-1 отражает интенсивность бактериальной инфекции и возвращается к норме после клиренса патогенов [6]. В нейтрофилах человека также идентифицирован сплайсинговый вариант изоформы TREM-1 (TREM-1sv) массой 15-kDa, который ингибирует TREM-1—зависимую продукцию провоспалительных цитокинов [4].

При распознавании TREM-1 и активации нейтрофилов, в последних происходит кислородный взрыв, дегрануляция, секреция цитокинов. Мембранный рецептор TREM-1 участвует в трансэпителиальной миграции нейтрофилов в зону воспаления, при этом он работает синергично с рецепторами TLR (Toll-like receptor) и их сигнальными путями [12], а также изменяет соотношение Т-хелперов первого и второго порядка (Th1/Th2) [13]. TREM-1 регулирует хемотаксис нейтрофилов путем стимуляции продукции супероксидного аниона под влиянием NADPH оксидазы [14].

Экспрессия TREM-2 повышается только на 3-и сут после инфицирования бактериями. Основная роль этого рецептора — супрессия воспаления за счет ингибирования сигнального пути фосфоинозитол-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы В (Akt), что снижает активность воспалительного процесса и способствует выживанию организма [15].

В неактивированных нейтрофилах транскрипт TREM-LT2 локализован в внутриклеточных секреторных везикулах и первичных гранулах, его экспрессия повышается в ответ на воспалительные медиаторы. После экзоцитоза первичных гранул TREM-LT2 локализуется на плазматической мембране [16].

Цель исследования — изучение экспрессии рецепторов TREM-1, TREM-2 и sTREM-1 на нейтрофилах и моноцитах периферической крови пациентов в ранний период обострения АтД, а также определение концентрации sTREM-1 в сыворотке крови.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Работа одобрена этическим комитетом НИИОПП. В работе приняли участие во-

еннослужащие-мужчины, в возрасте 18–34 лет, прикрепленные к центральному госпиталю Росгвардии России и 22 здоровых донора. В группу больных вошло 70 пациентов с АтД (индекс SCORAD от 15 до 40) с обострением заболевания не более 1 нед от начала появления кожных симптомов до взятия крови. Критериями исключения пациентов и доноров из исследования были острые вирусные или бактериальные инфекции, системные, аллергические, воспалительные или онкологические заболевания, соматическая патология, которая могла бы существенно повлиять на результаты.

Кровь брали из локтевой вены натощак в вакутейнеры с ЭДТА. Лейкоциты крови после удаления эритроцитов лизирующим буфером (Becton Dickinson), отмывали в фосфатном буфере (PBS), окрашивали моноклональными антителами к специфическим рецепторам нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов (BD-bioscience, Germany), а также к рецепторам TREM-1 и sTREM-1 (R&D System, Minneapolis, MN, USA), и TREM-2 (Abcam, UK). Флуоресценцию клеток анализировали [17] на проточном цитометре FACSCalibur по программе CellQuest. При анализе флуоресценции нефракционированных клеток на проточном цитометре сначала устанавливали гейты основных популяций лейкоцитов на каналах FSC/SSC. Затем выделяли гейт нейтрофилов и анализировали экспрессию рецепторов на каналах FL-1A/FL-2A (CD16/TREM-1 и CD16/TREM-2). Определяли процент антиген—положительных клеток, интенсивность флуоресценции оценивали в условных единицах. Экспрессию рецепторов TREM-1 и TREM-2 на моноцитах измеряли аналогично в гейте моноцитов по вышеуказанной схеме.

Концентрацию растворимого рецептора sTREM-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью антител (R&D System, Minneapolis) [18].

Результаты статистически обрабатывали по программе ANOVA, данные представлены как $M \pm m$; для анализа групп с малой выборкой использовали метод непараметрического анализа Ньюмена-Кейлса, статистически значимыми считали различия между группами при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные АтД в периоде обострения были условно разделены на группы по тяжести течения заболевания согласно индексу SCORAD: меньше 20 единиц — легкое течение ($n = 23$), 30–40 единиц — течение средней тяжести ($n = 26$), больные с тяжелой формой обострения АтД в данном эксперименте не участвова-

ли; 21 пациент был в состоянии ремиссии. Все доноры были здоровы на момент обследования и не имели никаких признаков кожной патологий. Выбранный период обострения важен с точки зрения активности нейтрофилов, которые отвечают активацией на инфекционные агенты и цитокины крови.

Нейтрофилы периферической крови больных АтД на ранней стадии обострения экспрессировали статистически значимо большее число рецепторов TREM-1 и TREM-2 по сравнению со здоровыми донорами и пациентами АтД в стадии ремиссии (табл. 1). У больных с обострением АтД средней степени тяжести относительная плотность рецепторов TREM-1 и TREM-2 на нейтрофилах (по интенсивности флуоресценции) была статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с больными легкой формы обострения АтД.

По данным литературы повышение экспрессии рецепторов TREM-2 отмечается через 3 сут от начала инфекционного заболевания [15]. Наши исследования проводились в 1-ю нед обострения АтД, при этом контаминация

кожи бактериальными патогенами ещё не была терапевтически санирована. Этим можно объяснить статистически значимое повышение экспрессии рецептора TREM-2, который может блокировать провоспалительные сигналы, инициируемые рецептором TREM-1.

Что касается моноцитов периферической крови, то экспрессия рецепторов TREM-1 и TREM-2 не имела статистически значимых различий между исследованными группами пациентов (табл. 2).

Измерение уровня экспрессии растворимых рецепторов sTREM-1 внутри клеток крови показало их статистически значимое повышение при обострении АтД на ранних стадиях по сравнению с донорами и пациентами АтД в стадии ремиссии. Установлено повышение уровня внутриклеточной флуоресценции белка sTREM-1 в нейтрофилах и в моноцитах крови при повышении активности процесса АтД по индексу SCORAD (табл. 3).

Концентрация растворимых рецепторов sTREM-1 в сыворотке крови также значимо повышается при обо-

Таблица 1

Экспрессия рецепторов TREM-1 и TREM-2 на нейтрофилах периферической крови доноров и больных атопическим дерматитом на ранних сроках обострения заболевания

Рецепторы	Доноры (n = 22)	Больные атопическим дерматитом (классификация по индексу SCORAD)		
		Ремиссия (n = 21)	Легкое течение < 20 (n = 23)	Средней тяжести 30–40 (n = 26)
TREM-1, %	25 ± 4%	23 ± 5%	39 ± 6%	48 ± 4%
TREM-1, у.е.	93 ± 3	96 ± 6	141 ± 7	168 ± 5
TREM-2, %	16 ± 3%	19 ± 4%	29 ± 2%	38 ± 3%
TREM-2, у.е.	81 ± 6	89 ± 4	126 ± 3	144 ± 5
# $p < 0,05$			#	#
## $p < 0,05$			##	##

Примечание. SCORAD – индекс тяжести течения атопического дерматита у взрослых; у.е. – условные единицы, отражает интенсивность флуоресценции клеток; # – $p < 0,05$ (по отношению к донорам), ## – $p < 0,05$ (по отношению к пациентам АтД в ремиссии).

Таблица 2

Экспрессия рецепторов TREM-1 и TREM-2 на моноцитах периферической крови доноров и больных атопическим дерматитом на ранних сроках обострения заболевания

Рецепторы	Доноры (n = 22)	Больные атопическим дерматитом (классификация по индексу SCORAD)		
		Ремиссия (n = 15)	Легкое течение < 20 (n = 15)	Средней тяжести 30–40 (n = 20)
TREM-1, %	9,1 ± 4,2	8,2 ± 3,1	11,5 ± 5,3	12,9 ± 6,1
TREM-1, у.е.	39 ± 4	42 ± 6	43 ± 7	46 ± 5
TREM-2, %	8,8 ± 3,1	9,5 ± 3,7	10,2 ± 5,4	11,4 ± 4,1
TREM-2, у.е.	26 ± 3	29 ± 4	29 ± 5	32 ± 6
# $p < 0,05$			–	–
## $p < 0,05$			–	–

Примечание. SCORAD – индекс тяжести течения атопического дерматита у взрослых; у.е. – условные единицы интенсивности флуоресценции клеток; # – $p < 0,05$ (по отношению к донорам), ## – $p < 0,05$ (по отношению к пациентам АтД в ремиссии).

стрении АтД по сравнению с донорами и пациентами в ремиссии и положительно коррелирует со степенью активности процесса АтД по индексу SCORAD (табл. 4).

Таким образом, рецепторы семейства TREM активированы на нейтрофилах на ранних стадиях обострения атопического дерматита, что согласуется с данными литературы по выраженности воспалительного процесса в тканях в период обострения АтД.

Таким образом, установлено, что на ранней стадии обострения АтД экспрессия рецепторов TREM-1, TREM-2 и растворимого рецептора sTREM-1 на нейтрофилах периферической крови статистически значимо отличается от идентичных показателей больных АтД в стадии ремиссии и от контроля (здоровые доноры). Ранее нами показано изменение экспрессии рецепторов TREM-1 при стимуляции нейтрофилов бактериальным пептидом fmlp (formyl-Leu-Met-Phe) у больных АтД [19]. Исследование показало, что экспрессия рецептора TREM-1 повышается как при стимуляции бактериальным пептидом, так и при естественной циркуляции антигенов в периферической крови при АтД. Ранее мы

показывали уровень контаминации кожи больных АтД бактериями и микроскопическими грибами при обострении заболевания [1, 20]. В коже больных АтД присутствуют многочисленные колонии бактерий, которые активируют нейтрофилы и поддерживают воспалительную реакцию. Известно, что рецепторы этого семейства регулируют взаимодействия клеток природного иммунитета и координируют воспалительную реакцию в крови и тканях при бактериальной инфекции [7–9, 11]. Таким образом, подтверждается активность нейтрофилов в начале обострения АтД, что может амплифицировать воспалительную реакцию и повышать тяжесть состояния больного АтД. Исследования моноцитов периферической крови не выявили статистически значимых различий в экспрессии рецептора TREM-1 у больных при обострении АтД по сравнению с контролем. Изменение экспрессии рецепторов семейства TREM позволяет оценить степень активности воспалительного процесса при АтД.

Установлено достоверное повышение экспрессии рецепторов TREM-1 и TREM-2 на нейтрофилах пери-

Таблица 3

Экспрессия рецепторов sTREM-1 в клетках нейтрофилов и моноцитов крови доноров и больных атопическим дерматитом на ранних сроках обострения заболевания

Рецепторы	Доноры (n = 22)	Больные атопическим дерматитом (классификация по индексу SCORAD)		
		Ремиссия (n = 15)	Легкое течение < 20 (n = 15)	Средней тяжести 30–40 (n = 20)
Нейтрофилы периферической крови				
sTREM-1, у.е.	59 ± 6	62 ± 5	89 ± 4	121 ± 6
# — p < 0,05			#	#
## — p < 0,05			##	##
Моноциты периферической крови				
sTREM-1, у.е.	48 ± 7	55 ± 8	82 ± 5	111 ± 5
# — p < 0,05			#	#
## — p < 0,05			##	##

Примечание. SCORAD – индекс тяжести течения атопического дерматита у взрослых; у.е. – условные единицы, отражает интенсивность флуоресценции клеток; # — p < 0,05 (по отношению к донорам), ## — p < 0,05 (по отношению к пациентам в ремиссии).

Таблица 4

Концентрация растворимых рецепторов sTREM-1 в сыворотке крови доноров и больных атопическим дерматитом на ранних сроках обострения заболевания

Рецепторы	Доноры (n = 22)	Больные атопическим дерматитом (классификация по индексу SCORAD)		
		Ремиссия (n = 15)	Легкое течение < 20 (n = 15)	Средней тяжести 30–40 (n = 20)
sTREM-1, пг/мл	340 ± 42	389 ± 54	563 ± 39	851 ± 77
# — p < 0,05			#	#
## — p < 0,05			##	##

Примечание. SCORAD – индекс тяжести течения атопического дерматита у взрослых; пг/мл – концентрация рецепторов в пикограммах на 1 мл сыворотки; # — p < 0,05 (по отношению к донорам), ## — p < 0,05 (по отношению к пациентам в ремиссии).

ферической крови больных atopическим дерматитом на ранней стадии обострения по сравнению с донорами и пациентами в ремиссии.

Показано, что повышение экспрессии растворимого рецептора sTREM-1 в клетках нейтрофилов, а также повышение его концентрации в сыворотке крови положительно коррелирует с тяжестью течения АД по индексу SCORAD.

Экспрессия рецепторов TREM-1 на нейтрофилах повышается как при стимуляции клеток бактериальными пептидами, так и при контаминации кожи бактериями, что поддерживает воспаление и коррелирует с тяжестью течения заболевания.

Литература (п.п. 2-16 см. References)

- Елистратова Е.В., Иванченко О.Б., Гречко А.В., Морозов С.Г. Анализ экспрессии шаперонов DNAJB6/MRJ семейства HSP40 в клетках крови больных atopическим дерматитом при разных стадиях заболевания. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(3): 23-30.
- Елистратова И.В., Тарасова М.В., Морозов С.Г. Динамика генерации супероксидного аниона нейтрофилами крови больных atopическим дерматитом в молодом возрасте. *Патогенез*. 2015; 13(4): 41-6.
- Тарасова М.В., Овсянников М.В., Волкова Е.Н. Активность лейкоцитарной эластазы и альфа-1 протеиназного ингибитора у больных с atopическим дерматитом. *Патогенез*. 2018; 16(4): 153-6.
- Тарасова М.В., Морозов С.Г. *Экспрессия рецепторов нейтрофилов TREM-1 при atopическом дерматите. В сб. Рецепторы и внутриклеточная сигнализация*. Т. 1 (Ред. В.П. Зинченко, А.В. Бережной). Серпухов; 2019; с. 177-81.
- Кандалова О.В., Елистратова И.В., Иванченко О.Б., Гречко А.В., Морозов С.Г. Микробиом кожи при atopическом дерматите у взрослых. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(4): 209-14.
- Carrasco K., Boufenzar A., Jolly L., Le Cordier H., Wang G., Heck A. et al. TREM-1 multimerization is essential for its activation on monocytes and neutrophils. *Cell. Mol. Immunol.* 2019; 16(5): 460-72.
- Ubagai T., Nakano R., Kikuchi H., Ono Y. Gene expression analysis of TREM1 and GRK2 in polymorphonuclear leukocytes as the surrogate biomarkers of acute bacterial infections. *Int. J. Med. Sci.* 2014; 11(2): 215-21.
- Cao C., Gu J., Zhang J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases. *Front. Med.* 2017; 11(2): 169-77.
- Yang C., Chen B., Zhao J., Lin L., Han L., Pan S. et al. TREM-1 signaling promotes host defense during the early stage of infection with highly pathogenic *Streptococcus suis*. *Infect. Immun.* 2015; 83(8): 3293-301.
- van Bremen T., Drömann D., Luitjens K., Dodt C., Dalhoff K., Goldmann T. et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (Trem-1) on blood neutrophils is associated with cytokine inducibility in human *E. coli* sepsis. *Diagn. Pathol.* 2013; (8): 24-9.
- Liu T., Zhou Y., Li P., Duan J., Liu Y., Sun G. et al. Blocking triggering receptor expressed on myeloid cells-1 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3 inflammatory activation. *Sci. Rep.* 2016; (6): 39473.
- Ajmani S., Singh H., Chaturvedi S., Mishra R., Rai M., Jain A. et al. Utility of neutrophil CD64 and serum TREM-1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA-associated vasculitis. *Clin. Rheumatol.* 2019; 38(4): 997-1005.
- Klesney-Tait J., Keck K., Li X., Gilfillan S., Otero K., Baruah S. et al. Transepithelial migration of neutrophils into the lung requires TREM-1. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(1): 138-49.
- Wu M., Peng A., Sun M., Deng Q., Hazlett L., Yuan J. et al. TREM-1 amplifies corneal inflammation after *Pseudomonas aeruginosa* infection by modulating Toll-like receptor signaling and Th1/Th2-type immune responses. *Infect. Immun.* 2011; 79(7): 2709-16.
- Baruah S., Murthy S., Keck K., Galvan I., Prichard A., Allen L. et al. TREM-1 regulates neutrophil chemotaxis by promoting NOX-dependent superoxide production. *J. Leukoc. Biol.* 2019; (1): 124-31.
- Sun M., Zhu M., Chen K., Nie X., Deng Q., Hazlett L. et al. TREM-2 promotes host resistance against *Pseudomonas aeruginosa* infection by suppressing corneal inflammation via a PI3K/Akt signaling pathway. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54(5): 3451-62.
- Thomas K., King R., Sester C., Justement L. TREM-like transcript 2 is stored in human neutrophil primary granules and is up-regulated in response to inflammatory mediators. *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100(1): 177-84.
- Elistratova I.V., Tarasova M.V., Morozov S.G. Superoxide anion releasing by neutrophils from young adult atopitis patients. *Patogenez*. 2015; 13(4): 41-6. (In Russian)
- Tarasova M.V., Ovsyannikov M.V., Volkova E.N. Activities of leukocyte elastase and alpha-1 proteinase inhibitor in patients with atopitis. *Patogenez*. 2018; 16(4): 153-6. (In Russian)
- Tarasova M.V., Morozov S.G. *TREM-1 Receptor neutrophil expression at the atopitis*. In "Receptors and intracellular signaling". (Eds. Zinchenko V.P. and Berezchnoy A.V.). Serpukhov. 2019. Vol.1. P. 177-181. (In Russian)
- Kandalova O.V., Elistratova I.V., Ivanchenko O.B., Grechko A.V., Morozov S.G. Skin microbiome in adult atopitis. *Pathologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2018; 62(4): 209-14. (In Russian)

References

- Elistratova I.V., Ivanchenko O.B., Grechko A.V., Morozov S.G. Heat shock protein HSP40 family chaperone DNAJB6/MRJ expression analysis in blood cells obtained from patients with atopitis in different phases. *Pathologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2016; 60(3): 23-30. (In Russian)
- Favier B. Regulation of neutrophil functions through inhibitory receptors: an emerging paradigm in health and disease. *Immunol. Rev.* 2016; 273(1): 140-55.
- Futosi K., Fodor S., Mócsai A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 17(3): 638-50.
- Baruah S., Keck K., Vrenios M., Pope M., Pearl M., Doerschug K. et al. Identification of a novel splice variant isoform of TREM-1 in human neutrophil granules. *J. Immunol.* 2015; 195(12): 5725-31.

Сведения об авторах:

Тарасова М.В., науч. сотр. лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП;

Елистратова И.В., канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП;

Морозов С.Г., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор ФГБНУ НИИОПП.