

На правах рукописи

КОПАСОВ АНДРЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА
ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АБДОМИНОПЛАСТИКИ**

3.3.3. - патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

МОСКВА - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Научные руководители:

Морозов Сергей Георгиевич - доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

Блохин Сергей Николаевич - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Лямина Светлана Владимировна - доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии и кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Шестаков Алексей Леонидович - доктор медицинских наук, заведующий отделением торакоабдоминальной хирургии и онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» декабря 2021 года в 15 часов 30 мин на заседании Диссертационного совета Д 24.1.180.01 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИОПП». Диссертация размещена на сайте института ФГБНУ «НИИОПП» www.niopp.ru

Автореферат разослан «15» ноября 2021 года

**Ученый секретарь
Диссертационного совета 24.1.180.01
доктор биологических наук**

Панкова Н.Б.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Операции по изменению контуров живота проводятся в течение нескольких десятилетий и являются широко распространёнными в мире [Almutairi K. et al., 2016]. При проведении абдоминопластики хирургическим путём удаляют избыток кожи и подкожно-жировой ткани и восстанавливают имеющиеся дефекты мышц и кожи живота. Для получения хороших эстетических результатов после абдоминопластики надо помнить, что это, прежде всего, хирургия кожи, которая имеет уникальные параметры метаболизма, васкуляризации, иннервации, локального иммунного ответа [Véke G. et al., 2018].

Частота осложнений после абдоминопластики колеблется от 2 до 28%, в среднем в 23,2% случаев [Modarressi A. et al., 2016]. У пациентов с ожирением после традиционной абдоминопластики повышена частота формирования серомы (2,8%), инфекционных осложнений (4,2%), тромбоза глубоких вен (1,4%), некроза мягких тканей (4,2%), а также увеличен период заживления операционной раны (5,6%) и чаще требуется повторная операция (18,1%) [Ghnnam W. et al., 2016]. После круговой липоабдоминопластики процент осложнений ещё выше: расхождение швов наблюдается в 17%, некроз кожи - в 4%, инфицирование шва – в 5%, гематома – в 3%, серома – в 13%, неровный рубец – в 12%, тромбоземболия – в 3%, повторная операция в связи с осложнениями – в 5% случаев [Carloni R. et al., 2016].

Причинами осложнений после абдоминопластики могут быть факторы, не зависящие от качества проведения операции: это ожирение, инфекционная контаминация кожи больного до операции, нарушение кровотока в области операции из-за индивидуальных анатомических особенностей кровеносного русла пациентов [Arnaoutakis D. et al., 2017].

Ожирение (повышение индекса массы тела (ИМТ) >30 кг/м²) сопряжено с метаболическими нарушениями в организме пациента, которые приводят к развитию воспалительного процесса, удлинению периода заживления операционной раны, а также к трофическим нарушениям в области операционного шва. У взрослых людей при избыточной массе тела или ожирении повышен риск развития инфекционных заболеваний на месте операционной раны [Dobner J. et al., 2018]; тучные пациенты чаще имеют госпитальную патологию (7,3% vs 3,9%) или серьёзные осложнения (3,2% vs 0,9%) в течение первых 30 дней после операции по сравнению с пациентами с нормальным весом [Sieffert M. et al., 2015]. Тромбоз глубоких вен в два раза чаще регистрируется после абдоминопластики у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [Gupta V. et al., 2016].

Считается, что при ожирении поддерживается состояние подострого воспаления в жировой ткани, связанное с секрецией провоспалительных цитокинов в экстраклеточный матрикс (ЕСМ) и в плазму крови. Чем выше ИМТ на момент проведения операции, тем вероятнее риск развития осложнений, в том числе, некроза кожи и подкожно-жировой клетчатки [Chetta M. et al., 2016]. У пациентов с ожирением нейтрофилы имеют более длительный период жизни и сниженную активность апоптоза, при этом не изменены их хемотаксис, фагоцитарная активность и генерация супероксида. Пролонгирование времени жизни нейтрофилов приводит к поддержанию воспалительной реакции в области операционного шва и к развитию осложнений после операции. Кроме того, ожирение удлиняет сроки заживления ран, является причиной заживления ран вторичным натяжением и приводит к нежелательным рубцам на месте операции.

Заживление ран – это многофакторный процесс, требующий активации и миграции клеток в зону повреждения. В процессе заживления раны одновременно участвуют клетки паренхимы, растворимые медиаторы, клеточные элементы крови, белки ЕСМ, а также коммитированные стволовые клетки кожи [Gonzales K. et al., 2017]. В норме воспаление занимает короткое время и заканчивается регенерацией ткани, которая включает в себя эпителизацию, формирование грануляций, ангиогенез с

последующей реорганизацией тканей. Если воспалительный процесс затягивается, то начинается высвобождение провоспалительных цитокинов, тромбоцитов, нейтрофилов, макрофагов, повышается уровень генерации кислородных радикалов и изменяется pH в ране.

Заживление ран является сложноорганизованным процессом, в котором участвуют многочисленные сигнальные пути, в том числе, с участием киназы RIPK3 (Receptor-interacting Protein Kinase 3) [Cano-Gamez E. et al., 2020]. В формировании гипертрофических рубцов играют роль хемокины, ассоциированные с Th1 и Th2 клетками, которые регулируют активность кератиноцитов и фибробластов кожи [Chen B. et al., 2020]. Рецептор хемокинов CXCR4 также участвует в сигнальном пути, приводящем к секреции белков ECM и формированию фиброза тканей [Cao J. et al., 2019].

Существенным механизмом движения клеток под действием хемокинов является миграция к участкам с более высоким уровнем хемоаттрактанта [Olguin-Olguin A. et al., 2021]. Повышение экспрессии хемокинов и их рецепторов при ожирении приводит к лейкоцитарной инфильтрации тканей и аккумуляции тканевых макрофагов. Роль хемокинов в развитии осложнений после проведения абдоминопластики у больных с ожирением не изучалась.

Целью данной диссертационной работы является изучение патофизиологических механизмов влияния ожирения на риск развития осложнений после проведённой абдоминопластики.

Задачи исследования

1. Сравнить уровни хемокинов в клетках крови и в сыворотке крови пациентов с ожирением и с нормальной массой тела при проведении абдоминопластики.
2. Сравнить уровни провоспалительных цитокинов в крови пациентов с ожирением и пациентов с нормальной массой тела при проведении абдоминопластики.
3. Провести сравнительный анализ уровней экспрессии хемокинов и их рецепторов в клетках кожи и подкожно-жировой ткани, выделенных при проведении абдоминопластики, у пациентов с ожирением и с нормальной массой тела.
4. Изучить уровень фосфорилированных белков, ассоциированных с киназой mTOR, в клетках кожи и подкожно-жировой ткани, выделенных при проведении абдоминопластики у пациентов с нормальной массой тела и ожирением.
5. Оценить энергетический статус митохондрий в клетках кожи и подкожно-жировой ткани, выделенных при проведении абдоминопластики у пациентов с нормальной массой тела и ожирением.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование активности хемокинов и их рецепторов в клетках и в сыворотке крови, а также в образцах подкожно-жировой ткани, полученной из зоны оперативного вмешательства при проведении абдоминопластики.

Проведён сравнительный анализ уровня хемокинов и экспрессии их рецепторов на клетках подкожно-жировой ткани у пациентов с ожирением и нормальной массой тела и установлено, что экспрессия хемокинов семейства CCL в клетках жировой ткани повышается в несколько раз при ожирении по сравнению с показателями пациентов с нормальной массой тела. Оценён вклад этих показателей в развитие послеоперационных осложнений у пациентов после абдоминопластики.

Впервые показано, что у пациентов с ожирением уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови после операции абдоминопластики остаётся высоким более продолжительное время по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.

Практическая значимость

Данная диссертационная работа является решением задачи по улучшению состояния операционного шва после абдоминопластики. На основании проведенных клинических и лабораторных исследований был изменен алгоритм предоперационной подготовки пациентов, в который добавлено обязательное определение состава тела методом биоимпедансного анализа, исследование иммунного статуса, определение уровня хемокинов и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а также исследование соскобов кожи живота на предмет возможной контаминации бактериальными или грибковыми патогенами. Данный алгоритм также включает в себя медикаментозную коррекцию в случае выявления контаминации кожи патогенами, а также проведение противовоспалительной терапии, особенно для пациентов с высокой степенью ожирения.

Внедрение результатов в практику

Результаты данного исследования внедрены в практику предоперационной подготовки пациентов в Клинике пластической хирургии и косметологии профессора Блохина и доктора Вульфа ООО «Фрау Клиник», Москва, а также в план преподавания в Учебном Центре профессора Блохина и доктора Вульфа, Москва.

Разработанные модификации лабораторных методов исследования используются в ряде лабораторий ФГБНУ «НИИОПП» для научно-исследовательской работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Операция абдоминопластики сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов в организме пациентов. Степень такого повышения зависит от массы тела и количества жировой массы тела пациента и увеличена у пациентов с высокой массой тела и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.
2. После операции абдоминопластики в крови у пациентов с избыточной массой тела и ожирением повышена экспрессия хемокинов, регулирующих миграцию нейтрофилов в ткани и в сайт воспаления; на клетках подкожно-жировой ткани – повышена экспрессия рецепторов провоспалительных цитокинов и хемокинов.
3. Более высокий уровень хемокиновой активности клеток крови и подкожно-жировой ткани у пациентов с высокой массой тела и ожирением сопряжен с активацией сигнальных путей mTOR в фибробластах и кератиноцитах кожи и со снижением энергетического потенциала митохондрий клеток в области шва.

Апробация работы проведена на межлабораторной конференции в ФГБНУ «НИИОПП». Основные положения диссертации были доложены на научных конференциях и конгрессах, в том числе на Конференции «Пластическая хирургия в России. Актуальные вопросы микрохирургии», посвященной памяти профессора Н.О. Миланова, Москва, февраль 2017; на 4-м Съезде микологов России, Москва, апрель 2017; на Международной научно-практической конференции «Инфекции и противомикробный контроль в дерматологии», Москва, сентябрь 2017; на Первом Съезде хирургов Центрального федерального округа, Рязань, сентябрь 2017; на III-м Российском конгрессе лабораторной медицины, Москва, октябрь 2017; на Всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения», Санкт-Петербург, май 2017; на Сеченовском Международном Биомедицинском Саммите 2017 (СМБС-2017), Москва, июнь 2017; на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы дерматовенерологии», посвященной 180-летию со дня рождения В.М. Тарновского, Курск, июнь 2017; на «Неделе науки 2017» в рамках Всероссийского молодежного форума с международным участием, Ставрополь, 2017; на VI-м Национальном конгрессе «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и

косметология». Москва, декабрь 2018; на V-м Национальном конгрессе бактериологов, Москва, сентябрь 2019.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 18 работ, в том числе 6 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, глав, содержащих обзор литературы, изложение материалов и методов исследования, клиническую характеристику пациентов, результаты собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений и библиографии, содержащей 40 отечественных и 282 иностранных источника. Материалы диссертации изложены на 160 страницах компьютерного текста, иллюстрированы 47 таблицами и 14 рисунками.

КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены материалы хирургического лечения 320 больных (262 женщин и 58 мужчин), в возрасте 18–65 лет, которым в Клинике пластической и эстетической хирургии профессора Блохина и доктора Вульфа, г. Москва (ООО «Фрау Клиник») проведена операция абдоминопластики. Группами сравнения являлись пациенты с ожирением обменно-алиментарного генеза I–III степени (160 женщин и 36 мужчин) и пациенты с нормальной массой тела (102 женщины и 22 мужчины). В исследовании пациентов наблюдали в течение первого года: с первых по 10-ые сутки после операции, через 1 мес, через 3–4 мес, через 6 мес, через 8–9 мес, через 12 мес, далее при необходимости.

Все пациенты подписывали стандартную форму информированного согласия, утвержденную Учёным Советом ФГБНУ «НИИОПП» и Дирекцией Клиники пластической и эстетической хирургии ООО «Фрау Клиник».

Перед тем, как принять решение о проведении абдоминопластики, у больных тщательно собирался анамнез, проводился общеклинический осмотр. Определяли антропометрические параметры. Вычисляли индекс массы тела. Определяли требуемый объём работы по проведению абдоминопластики, уточняли оптимальные методы хирургической техники.

Состав тела определяли с помощью биоимпедансного анализатора ABC-02 «Медасс» по компьютерной программе фирмы «Form Med Healthcare, AG» (Германия).

Показаниями для проведения абдоминопластики являлись: необходимость коррекции контуров живота, лечение ожирения и его осложнений, а также лечение поражений и последствий травм с восстановлением эстетических и функциональных параметров области живота.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа с кровью людей проводилась в сертифицированной лаборатории по стандартным методикам и нормативам, соответствующим требованиям ГОСТов, и согласно международным правилам работы с биологическим материалом. Исследования крови проводили до операции, на следующий день и через неделю после операции. Подсчет клеток крови проводили на гематологическом анализаторе Pentra Nexus HORIBA (Horiba ABX SAS, Франция). Биохимические показатели крови определяли на автоматическом анализаторе Fuji Dri-Chem4000 (Fujifilm, Япония) с использованием коммерческих наборов реактивов.

Определение перекисного окисления липидов

Для определения уровня перекисного окисления липидов в эритроцитах измеряли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, уровень диеновых конъюгатов (ДК) и

малонового диальдегида (МДА). Измерения проводили на спектрофотометре (Chitachi, Япония) при длине волны 560 нм.

Измерение уровня цитокинов и хемокинов в плазме крови

Цитокины и хемокины в сыворотке крови измеряли с помощью коммерческих наборов MILLIPLEX® kit (Merck-Millipore, Германия). Моноклональные антитела (mAb), меченные флуоресцентными красителями, к хемокинам CXCL были от R&D systems, mAb к хемокинам CCL были от Boeringer Ingelheim (Германия). Измерения проведены на мультиплексном анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США).

Работа с клетками крови

Лейкоцитарную взвесь получали после обработки крови жидкостью для удаления эритроцитов (Becton Dickinson), клетки отмывали и переводили в среду 199. Мононуклеары периферической крови получали после центрифугирования суспензии клеток на градиенте плотности Ficoll-Paque Plus (Healthcare, Германия). Клетки отмывали в PBS, доводили до концентрации $0,5 \times 10^6$ клеток в 50 мкл, добавляли 20 мкл mAb, меченных флуоресцентными красителями, и инкубировали 40 мин при $t^0+4^0\text{C}$ [Кандалова О.В., и др., 2012]. Использовали антитела фирмы BD Biosciences, США.

Выделение нейтрофилов из периферической крови

Выделение нейтрофилов проводили по методике, описанной в работе [Елистратова И.В. и др., 2015].

ВЫДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК ИЗ ОБРАЗЦОВ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА

Методика выделения клеток из подкожно-жировой ткани является авторской модификацией [Копасов А.Е. и др. 2017] двух методов [Cho K. et al. 2014, Hagman D. et al. 2012]. Образцы ткани взвешивали, затем разрезали тонкими ножницами на мелкие фрагменты, которые помещали в 100-мл флакон Карреля с буфером (раствор Хенкса с Ca^{+2} и Mg^{+2} + 0,5% бычьего сывороточного альбумина, BSA). Во флакон добавляли 10-кратный раствор коллагеназы II (Sigma-Aldrich) (в конечной концентрации 0,5 мг/мл), который готовили *ex tempore* перед экспериментом и стерилизовали через одноразовый фильтр ($d=22$ микрона). Далее суспензию инкубировали при $t^0+37^0\text{C}$ и 5% CO_2 при непрерывном мягком перемешивании на шейкере. Через 20 мин отбирали аликвоту 2 мкл и проверяли на световом микроскопе состояние клеточной взвеси. Инкубацию клеток продолжали до тех пор, пока лейкоциты не откреплялись от адипоцитов, которые были в виде одиночных крупных клеток, время инкубации никогда не превышало 45 мин. Затем в суспензию клеток добавляли ЭДТА в конечной концентрации 10mM и лизирующий буфер для эритроцитов (Becton Dickinson). Суспензию клеток переносили в центрифужные пробирки и отмывали дважды в полной среде RPMI-1640 центрифугированием при 200g. К осадку добавляли полную среду RPMI-1640 + 15% ЭТС, инкубировали при $t^0+37^0\text{C}$ и 5% CO_2 в течение 2 ч для восстановления рецепторного аппарата клеток, затем фильтровали через хлопковую вату для удаления погибших клеток. Далее отбирали аликвоту и считали процент живых клеток по окраске трипановым синим под световым микроскопом (выход $>92\%$ жизнеспособных клеток). Так же определяли концентрацию выделенных клеток и пересчитывали число клеток на общий вес образца ткани [Копасов А.Е., и др. 2020; Морозов С.Г., и др. 2020].

ОКРАСКА АНТИТЕЛАМИ К СТРУКТУРАМ КЛЕТОК

Были окрашены клетки крови и клетки, выделенные из операционного материала. Окраску проводили mAb, напрямую меченными флуоресцентными красителями. Клетки отмывали в PBS, доводили до концентрации $0,5 \times 10^6$ клеток в 50 мкл, добавляли 20 мкл соответствующих mAb и инкубировали 40 мин при $t^0+4^0\text{C}$. Клетки трижды отмывали, осадок встряхивали и фиксировали в 2% параформальдегиде на PBS с 5% азидом натрия.

Окраску клеток также проводили mAb к хемокинам, меченными флуоресцентными красителями; mAb к хемокинам CXCL были от R&D systems, mAb к хемокинам CCL - от Boeringer Ingelheim (Германия).

ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ

Клетки крови, окрашенные mAb, анализировали на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) по программе SimulSet с настройками, оптимальными для каждого исследования и неизменяемыми при повторных экспериментах.

Проточная цитометрия клеток, выделенных из подкожно-жировой ткани

Полученную суспензию клеток в PBS доводили до концентрации 1×10^6 /мл. Образцы исследовали в настройках, которые не изменялись для всех проб. Так как макрофаги жировой ткани имеют высокий уровень спонтанной аутофлуоресценции в голубом свете, поэтому для их идентификации использовали антитела, окрашенные PE или PE-Cy5. Для более четких результатов не использовали коктейль из антител. Перед началом каждого измерения панели проб обязательно делали компенсацию на каналах FL1 и FL2, чтобы избежать спектральных наложений, медиана интенсивности флуоресценции положительных и негативных индивидуальных контролей должны быть выровнены во всех соседних каналах. Анализировали гистограммы, соответствующие распределению клеток, окрашенных теми или иными антителами [Копасов А.Е. и др., 2020; Морозов С.Г. и др., 2020; Brake D. et al., 2008].

Оценка фрагментации ДНК методом проточной цитометрии

Метод основан на включении пропидиума иодида (PI) в олигонуклеосомальные фрагменты ДНК. Все измерения проводили строго на фиксированных клетках для унификации полученных результатов, а также для окраски всей ДНК в клетке. Анализировали на проточном цитометре [Кандалова О.В. и др., 2012].

ИЗМЕРЕНИЕ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ $\Delta\Psi_m$

Мембранный потенциал митохондрий ($\Delta\Psi_m$, дельта пси мю) измеряли по методике [http://www.bdbiosciences.com/ds/ab/others/551302_Book_Website.pdf]. Метод основан на селективном встраивании красителя JC-1 в митохондрии и изменении его флуоресценции с зелёной на оранжевую при повышении мембранного потенциала митохондрий (~ до 80–100 милливольт). Измерение проводили на проточном цитометре с тремя лазерами FACSCalibur (Becton Dickinson, США) на каналах FL1 (488 нм) и FL-2 (530 нм) с обязательной предварительной компенсацией.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСКОБОВ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ

Взятие соскоба кожи проводили по правилам МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». В работе использовали методики для клинических исследований [Buitrago M. et al., 2013; Jo J. et al., 2020; Pellegatta T., et al., 2016; White T. et al., 1990]. Пробы брали в области планируемого разреза перед абдоминопластикой. Методика описана в нашей работе [Копасов А.Е. и др., 2017].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Полученные данные подвергались компьютерному анализу по программе «Биостатистика». Сравнение между двумя группами проводили по критерию Стьюдента, $P < 0,05$ указывает на статистически значимое различие между группами. Статистический анализ более чем двух групп проводился методом множественного сравнения по критерию Ньюмена-Кейлса. Для этого с помощью дисперсионного анализа сначала проверяют нулевую гипотезу о равенстве всех средних. Если она отвергается, то все

средние упорядочиваются по возрастанию и сравниваются попарно. $P \leq 0,05$ дается как статистически значимое различие между группами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данную работу включены результаты хирургического лечения 320 пациентов (262 женщин и 58 мужчин) в возрасте от 18 до 65 лет: пациенты с ожирением обменно-алиментарного генеза I – III степени (ИМТ на момент проведения операции >30 кг/м² (160 женщин, 36 мужчин)) и пациенты с нормальной массой тела, у которых ИМТ на момент операции не превышал 24,9 кг/м² (102 женщины, 22 мужчины).

Соматические нарушения и наличие сопутствующих осложнений разной степени тяжести были выявлены у всех пациентов с ожирением.

Таблица 1.

Распределение больных по способу абдоминопластики, абс. (n = 320)

Вид абдоминопластики	Мужчины (n = 58)			Женщины (n = 262)		
	Возраст (лет)			Возраст (лет)		
	18–29 (n = 2)	30–45 (n = 18)	≥ 46 (n = 38)	18–29 (n = 93)	30–45 (n = 87)	≥ 45 (n = 82)
Классическая абдоминопластика	1	12	30	72	65	48
Круговая абдоминопластика	1	6	8	21	22	34

Тип планируемой операции абдоминопластики определялся параметрами изменения подкожно-жировой клетчатки в области живота. В данной работе представлены результаты проведения только двух типов абдоминопластики (Таблица 1), чтобы более детально проанализировать связанные с ними осложнения.

Абдоминопластика проведена у 58 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 41 год). Использование метода БИА указывает на значительное изменение состава тела мужчин при ожирении (Таблица 2).

Таблица 2.

Данные биоимпедансного анализа состава тела мужчин с ожирением и с нормальной массой тела (n = 58)

Показатели состава тела	Ожирение (n = 36)	Нормальная масса тела (n = 22)	$P < 0,05^*$
Вес тела, кг	114,1 ± 9,1	81,2 ± 7,1	+
ИМТ	31,56 ± 3,06	23,66 ± 1,80	+
Жировая масса, кг	40,86 ± 5,87	27,09 ± 4,14	+
Активная клеточная масса, кг	39,84 ± 1,85	23,04 ± 1,57	+
Обхват талии, см	122,8 ± 5,3	88,0 ± 4,6	+
Обхват бедер, см	118,8 ± 3,9	91,0 ± 3,2	+

* $P < 0,05$ для больных ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

Наиболее выраженные изменения наблюдаются у женщин с ожирением III степени (Таблица 3).

Таблица 3.

Количество жировой массы тела (кг) по данным биоимпедансного анализа у женщин в зависимости от степени ожирения (до абдоминопластики)

Индекс массы тела, кг/м ²	Число пациентов, абс.	Жировая масса тела, кг	$P < 0,05^*$
Нормальная масса тела ($<24,9$)	n = 70	15,7 ± 2,13	
Избыточный вес (25–29,9)	n = 32	21,4 ± 1,62	+
Ожирение I степени (30–34,9)	n = 40	34,1 ± 1,96	+
Ожирение II степени (35–39,9)	n = 52	41,9 ± 2,25	+
Ожирение III степени (>40)	n = 68	45,2 ± 2,91	+

* $P < 0,05$ по сравнению с нормальной массой тела.

(Копасов А.Е. и др. // Патогенез. – 2017. – Т.15, №3. – С.70-78).

Таким образом, у пациентов, как мужчин, так и женщин, до проведения абдоминопластики имелись разнообразные нарушения состава тела, связанные, главным образом, с избыточной жировой массой в области живота, что требовало коррекции по медицинским показаниям для восстановления нормального метаболизма. У пациенток с нормальной массой тела проведение абдоминопластики было обусловлено эстетическими показаниями, особенно у молодых женщин после родов, когда имелся птоз кожи и подкожной клетчатки, требовавший иссечения излишков кожи. Поэтому две группы сравнения – с ожирением и без него, подразумевают достоверные различия в метаболизме жировой ткани и клеток кожи.

Были исследованы нейтрофилы крови пациентов и выявлено повышение экспрессии рецепторов CD16b, CD85a, CD282, CD11b, CD63, CD66b, TNFR1, TNFR2 и рецепторов для бактериальных пептидов FPR1 и FPR2 (**Таблица 4**) у пациентов (мужчин) с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Поскольку нейтрофилы очень чувствительны к любым изменениям метаболизма и к гормональным колебаниям, характерным для женщин, данные в этом разделе представлены только для мужчин.

Таблица 4.

Уровень экспрессии рецепторов нейтрофилов (по интенсивности флуоресценции, %/mean, у.е.) у мужчин с нормальной массой тела и ожирением после абдоминопластики

РЕЦЕПТОРЫ	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 22)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 36)	P<0,05#
CD66b, mean	144 ± 32	215 ± 21	+
CD63, mean	111 ± 19	186 ± 15	+
CD11b, mean	103 ± 13	177 ± 11	+
CD16b, %	74 ± 8	83 ± 8	-
CD16b, mean	118 ± 23	138 ± 35	-
CD85a, %	7 ± 3	16 ± 5	+
CD62L	56 ± 11	68 ± 12	-
CD282, %	21 ± 5	39 ± 7	+
CD31, %	34 ± 8	36 ± 11	-
CD31, mean	109 ± 7	124 ± 12	-
TNF-R1, mean	254 ± 13	297 ± 11	+
TNF-R2, mean	183 ± 10	226 ± 12	+
FPR1, %	33 ± 6	48 ± 7	+
FPR1, mean	244 ± 32	315 ± 21	+
FPR2, %	29 ± 4	41 ± 5	+
FPR2, mean	244 ± 32	315 ± 21	+

#P<0,05 – достоверное различие между нормальной массой тела и ожирением.
(Копасов А.Е., Морозов С.Г. // Патогенез. – 2016. – Т.14, №4. – С. 51-56).

Сделан вывод об изменении функциональной активности нейтрофилов при ожирении, что может оказывать влияние на уровень воспаления в жировой ткани.

При измерении уровня экспрессии рецепторов хемокинов на нейтрофилах периферической крови установлено, что на нейтрофилах крови больных с ожирением экспрессия хемокиновых рецепторов CXCR2, CXCR6, CXCR4, CXCR1 повышена по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела (**Таблица 5**).

Активация CXCR2 имеет отношение к развитию послеоперационного болевого синдрома. При связывании рецептора CXCR6 хемокином CCL20 активируются сигнальные пути синтеза провоспалительных цитокинов и их секреции в ЕСМ, что поддерживает постоянный уровень воспаления в тканях. По нашим данным, экспрессия рецепторов CXCR4 повышается (P<0,05) на нейтрофилах периферической крови пациентов с ожирением, как и экспрессия CXCR1, которая приводит к активации фосфолипазы D (PLD), что необходимо для генерации ROS и отвечает за способность нейтрофилов к более выраженному «кислородному взрыву» при ожирении по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.

Таблица 5.

Уровень экспрессии рецепторов семейства CXCR и CCR на нейтрофилах периферической крови у пациентов с нормальной массой тела и ожирением после абдоминопластики

РЕЦЕПТОРЫ	ИМТ 19,8±1,7 кг/м² (n = 22)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м² (n = 36)	P<0,05#
CXCR2, %	21 ± 4	32 ± 3	+
CXCR2, mean*	104 ± 8	186 ± 11	+
CXCR6, %	44 ± 3	62 ± 5	+
CXCR6, mean	121 ± 5	206 ± 7	+
CXCR1, %	16 ± 3	22 ± 2	+
CXCR1, mean	97 ± 5	114 ± 4	+
CXCR4, %	4 ± 2	9 ± 2	+
CXCR4, mean	82 ± 4	108 ± 6	+
CCR2, %	15 ± 3	17 ± 5	-
CCR2, mean	86 ± 5	90 ± 7	-
CCR6, %	19 ± 3	26 ± 3	+
CCR6, mean	113 ± 4	132 ± 4	+
CCR7, %	11 ± 2	18 ± 3	+
CCR7, mean	89 ± 6	117 ± 5	+

*mean – интенсивность флуоресценции (в условных единицах);

#P<0,05 – достоверное различие между нормальной массой тела и ожирением. (Копасов А.Е. и др. // Бюлл. Эксп. Биол. Мед. – 2019. – Т. 167, № 6. – С.682-685).

На нейтрофилах рецепторы CCR2, CCR6 и CCR7 связывают хемокины семейства CCL. Сигнальный путь от рецептора CCR6 активирует секрецию провоспалительных цитокинов [Zhao J. et al., 2021]; по нашим данным, экспрессия CCR6 повышалась у пациентов с ожирением (Таблица 5, P<0,05). Повышение экспрессии рецептора CCR7 связывают с выраженным воспалением, при ожирении экспрессия CCR7 была повышена (P<0,05).

Таким образом, установлено, что у пациентов с ожирением имеется нарушение рецепции нейтрофилов, связанное с повышением экспрессии хемокиновых рецепторов, сопряженных с сигнальными путями провоспалительных цитокинов и генерации реактивных метаболитов кислорода.

Далее мы измерили уровень экспрессии самих хемокинов в нейтрофилах крови. Показано повышение (P<0,05) экспрессии всех анализируемых хемокинов у пациентов с ожирением (Таблица 6).

Таблица 6.

Уровень экспрессии хемокинов (mean**, у.е.) на нейтрофилах периферической крови пациентов в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) после абдоминопластики

ХЕМОКИНЫ	ИМТ 19,8±1,7 кг/м² (n = 22)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м² (n = 36)	P<0,05#
CCL2	101 ± 3	115 ± 4	+
CCL3	76 ± 4	89 ± 5	+
CCL5	91 ± 5	105 ± 4	+
CXCL1	149 ± 4	177 ± 6	+
CXCL2	105 ± 7	129 ± 4	+
CXCL8	151 ± 7	184 ± 6	+

#P<0,05 – достоверное различие между значениями у лиц с нормальной массой тела и ожирением

Полученные данные указывают на более высокую хемотаксическую активность нейтрофилов крови у больных с ожирением по сравнению с теми, кто имел нормальную массу тела после абдоминопластики. Клинический смысл полученных результатов состоит в повышении персистенции нейтрофилов в области операционного рубца у тучных пациентов, что сопряжено с возможными послеоперационными осложнениями.

Далее было установлено, что у пациентов с ожирением имелась тенденция к снижению общего числа CD3+T-лимфоцитов и CD8+T супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (P>0,05) в периферической крови пациентов перед абдоминопластикой.

Доля CD4+ Т-хелперов повышена у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела (P<0,05) (Таблица 7).

Таблица 7.

Субпопуляции лимфоцитов (%) в периферической крови пациентов перед абдоминопластикой в зависимости от ИМТ [16]

СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ	ПАЦИЕНТЫ		P < 0,05##
	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 46)	
CD3+*	79 ± 9	71 ± 5	–
CD4+**	55 ± 4	65 ± 5	+
CD8+***	17 ± 3	14 ± 2	–
CD19#	9,1 ± 1,1	10,2 ± 1,2	–

*CD3 – общее число Т-лимфоцитов; **CD4 – Т хелперы; ***CD8 – Т супрессоры / цитотоксические Т лимфоциты; #CD19 – общее число В лимфоцитов; ##P<0,05 – достоверные различия между группами. (Копасов А.Е. и др. // Патогенез. – 2021. – Т.149, №1. – С.50-59).

В Таблице 8 представлен уровень экспрессии рецепторов хемокинов на субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов периферической крови пациентов до абдоминопластики.

Таблица 8.

Уровень экспрессии рецепторов хемокинов на субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов до абдоминопластики в зависимости от ИМТ

РЕЦЕПТОРЫ (mean, у.е.)	ПАЦИЕНТЫ		P < 0,05#
	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 46)	
CXCR4	152 ± 7	199 ± 11	+
CCR4	54 ± 5	62 ± 6	–
CCR6	85 ± 8	118 ± 8	+
CCR7	79 ± 5	102 ± 6	+
CCR9	101 ± 4	126 ± 4	+

#P<0,05 – достоверные различия между группами с нормальной и повышенной массой тела. (Копасов А.Е. и др. // Патогенез. – 2021. – Т.149, №1. – С.50-59).

Поскольку было установлено повышение доли CD4+ Т-лимфоцитов у больных с ожирением, мы определили субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов. При ожирении достоверно (P<0,05) повышен уровень Th1 клеток (Т-хелперов первого порядка), Treg (регуляторных Т-клеток), а также наивных Т-клеток и Т-клеток памяти. Число активированных Т-клеток имело тенденцию к повышению (P>0,05) при ожирении.

Полученные данные (Таблица 9) указывают на достоверное (P<0,05) повышение уровня экспрессии рецепторов CXCR3 на Th1 хелперах. Они, кроме того, сопряжены с рецепторами CXCR3, связывающими хемокины CXCL9 и CXCL10, которые секретируются в ответ на IFN-γ и стимулируют хемотаксис активированных CXCR3+ Т-лимфоцитов в ткани, их аккумуляцию и последующее развитие воспаления [Lewis D. et al., 2019].

Таблица 9

Уровень экспрессии рецепторов хемокинов на Th1 в периферической крови пациентов перед абдоминопластикой в зависимости от массы тела пациентов

РЕЦЕПТОРЫ (mean, у.е.)	ПАЦИЕНТЫ		P < 0,05#
	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 46)	
CXCR3,	152 ± 7	199 ± 11	+
CXCR7, mean	54 ± 5	62 ± 6	–
CCR5, mean	85 ± 8	118 ± 8	+
CCR1, mean	79 ± 5	102 ± 6	+

#P<0,05 – достоверные различия между группами. (Копасов А.Е. и др. // Патогенез. – 2021. – Т.149, №1. – С.50-59).

Изучение уровня экспрессии рецепторов хемокинов на CD8+ Т-лимфоцитах позволило установить, что рецепторы CXCR3, CX3CR1 и CCR5 достоверно повышены у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами нормальной массы тела (P<0,05), что

отражает их способность отвечать на регуляторные хемокины и аккумулироваться в жировой ткани..

Экспрессия рецептора CCR5 достоверно возрастает у больных с ожирением ($P<0,05$). CCR5 отвечает за направленное движение цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK и других клеток в жировую ткань [Niño J. et al., 2020], поэтому можно говорить об активации локального иммунного ответа в жировой ткани при ожирении у наших пациентов.

Далее были исследованы хемокины и их рецепторы, сопряженные с моноцитами. Показано повышение ($P<0,05$) экспрессии хемокинов семейства CCL на моноцитах крови пациентов с ожирением, что указывает на предрасположенность к миграции моноцитов в ткани и, соответственно, к накоплению макрофагов в жировой ткани с последующим развитием воспаления при ожирении (Таблица 10).

При измерении уровня экспрессии рецепторов хемокинов семейства CCL на моноцитах также установлено их достоверное повышение ($P<0,05$) у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (Таблица 11).

Таблица 10.

Уровень экспрессии (mean, у.е.) хемокинов семейства CCL на моноцитах периферической крови пациентов после абдоминопластики

Хемокины	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 46)	P<0,05#
CCL2,	79 ± 5	198 ± 8	+
CCL3	108 ± 7	181 ± 9	+
CCL4	71 ± 5	154 ± 8	+
CCL5	98 ± 6	162 ± 7	+
CCL6	51 ± 6	73 ± 4	+
CCL18	74 ± 5	136 ± 5	+
CCL20	99 ± 6	181 ± 8	+

$P<0,05$ – достоверные различия между группами с различным ИМТ.

Таблица 11.

Уровень экспрессии рецепторов (mean, у.е.) хемокинов семейства CCL на моноцитах периферической крови пациентов после абдоминопластики

Рецепторы	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 46)	P<0,05#
CCR1	71 ± 5	112 ± 6	+
CCR2	44 ± 6	108 ± 7	+
CCR5	92 ± 4	138 ± 5	+

$P<0,05$ – достоверные различия между группами.

Таким образом, исследования моноцитов периферической крови позволили установить различия в уровнях экспрессии хемокинов семейства CCL и их рецепторов на клетках пациентов с ожирением и без него, что указывает на участие моноцитов в воспалении в тканях при ожирении и в развитии осложнений после оперативного вмешательства.

Далее было проведено определение уровней цитокинов – маркеров воспаления и СРБ в сыворотке крови пациентов после абдоминопластики (Таблица 12). Как видно из таблицы, у мужчин и женщин с ожирением на следующий день после абдоминопластики уровень цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-34 в сыворотке крови был достоверно выше ($P<0,05$) по сравнению с данными пациентов без ожирения.

Клиническое значение полученных результатов определяется влиянием провоспалительных цитокинов на область операционной раны, а также повышенным риском развития послеоперационных осложнений (воспалительной реакцией, формированием частичных некрозов операционного шва, послеоперационными тромбозами и т.д.).

Таблица 12.

Концентрация цитокинов и СРБ в сыворотке крови мужчин и женщин после абдоминопластики в зависимости от индекса массы тела

ЦИТОКИНЫ у мужчин	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 22)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 36)	P<0,05#
IL-1β, пикограмм/мл	1,18 ± 0,21	1,77 ± 0,15	+
IL-6, пикограмм/мл	14,48 ± 1,34	21,37 ± 3,85	+
IL-8, пикограмм/мл	11,21 ± 1,11	12,45 ± 3,06	-
IL-34, нанogramм/мл	0,11 ± 0,02	0,24 ± 0,05	+
TNF-α, пикограмм/мл	0,86 ± 0,11	1,16 ± 0,15	+
СРБ, микрограмм/мл	2,21 ± 0,53	2,60 ± 0,44	-
ЦИТОКИНЫ у женщин	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 102)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 160)	P<0,05#
IL-1β, пикограмм/мл	1,03 ± 0,19	1,61 ± 0,17	+
IL-6, пикограмм/мл	12,50 ± 1,18	18,29 ± 2,11	+
IL-8, пикограмм/мл	9,93 ± 1,85	12,01 ± 2,26	-
IL-34, нанogramм/мл	0,12 ± 0,03	0,25 ± 0,07	+
TNF-α, пикограмм/мл	0,72 ± 0,21	1,29 ± 0,33	+
СРБ, микрограмм/мл	1,37 ± 0,62	2,74 ± 0,39	-

#P<0,05 – достоверное различие между группами сравнения с различным ИМТ.
(Копасов А.Е., Морозов С.Г. // Патогенез. – 2016. – Т.14, №4. – С.51-56).

В Таблице 13 приводятся данные по уровням содержания хемокинов CCL2, CCL3 и CCL5 в сыворотке крови у мужчин и женщин на следующий день после абдоминопластики в зависимости от наличия или отсутствия ожирения.

Таблица 13.

Концентрация хемокинов в сыворотке крови пациентов (пикограмм/мл) после абдоминопластики в зависимости от индекса массы тела

ХЕМОКИНЫ у мужчин	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 22)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 36)	P<0,05#
CCL2	161,4 ± 9,11	217,3 ± 10,08	+
CCL3	8,32 ± 1,16	27,54 ± 2,35	+
CCL5	205,2 ± 11,8	424,5 ± 12,22	+
ХЕМОКИНЫ у женщин	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 102)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 160)	P<0,05
CCL2	124,51 ± 8,76	182,73 ± 7,24	+
CCL3	11,73 ± 1,89	24,97 ± 2,13	+
CCL5	182,18 ± 8,24	225,93 ± 9,22	-

#P<0,05 – достоверное различие между группами сравнения с различным ИМТ.
(Копасов А.Е. и др. // Бюлл. Эксп. Биол. Мед. – 2019. – Т. 167, № 6. – С.682-685).

У мужчин показано достоверное повышение концентрации всех хемокинов (CCL2, CCL3 и CCL5) в сыворотке крови при ожирении (P<0,05) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, а у женщин такое повышение показано для хемокинов CCL2 и CCL3.

Значение измерения уровня хемокинов в крови пациентов определяется способностью хемокинов влиять на миграцию клеток иммунной системы в область операционной раны с последующим развитием воспалительной реакции [Magnotti E. Et al., 2020, Yoshitomi H., 2020]. Хемокины вызывают лейкоцитарную инфильтрацию жировой ткани, что обуславливает проявление ряда осложнений после операции, ассоциированных с наличием ожирения [Dommel S. et al., 2021]. Активация некоторых рецепторов хемокинов имеет отношение к развитию послеоперационного болевого синдрома [Lopes A. Et al., 2016]. Повышение уровня хемокинов CCL2, CCL3 и CCL5 в сыворотке крови в после операции может отразиться на развитии таких осложнений, как воспаление операционного рубца, удлинение сроков заживления раны, развитие серомы.

Для изучения экспрессии хемокинов клетками, выделенными из операционного материала, из образцов подкожно-жировой ткани, полученных при проведении

абдоминопластики, были выделены жизнеспособные клетки и проанализированы на проточном цитометре. Результаты представлены в **Таблице 14**. Долю популяции клеток в образцах операционного материала определяли как часть от всех выделенных из подкожно-жировой ткани (ПЖТ) клеток, принятых за 100%.

Таблица 14.

Относительное содержание основных популяций клеток, выделенных из ПЖТ при абдоминопластике

Индекс массы тела (кг/м ²)	Доля основных популяций клеток, выделенных из ПЖТ, %				
	Адиipoциты	предшественники адиipoцитов	лимфоциты	макрофаги	нейтрофилы
<24 (норма)	64 ± 3	19 ± 5	4 ± 2	2 ± 1	1 ± 4
>25#	63 ± 3	21 ± 4	3 ± 2	3 ± 2	1 ± 4
>30 (I)*	62 ± 3	22 ± 5	3 ± 2	5 ± 3	4 ± 4
>35 (II)*	59 ± 2	25 ± 3	2 ± 1	6 ± 2##	6 ± 3##
>40 (III)**	56 ± 4##	26 ± 2	2 ± 1	7 ± 2##	6 ± 2##

#- избыточный вес, *- I степень ожирения, **- II степень ожирения, ***- III степень ожирения; ## P<0,05 по сравнению с нормальной массой тела. (Копасов А.Е. и др. // Патогенез. – 2017. – Т.15, №3. – С.70-78).

Показано достоверное (P<0,05) повышение числа макрофагов и нейтрофилов в образцах операционного материала больных с ожирением II и III степени по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.

В **Таблице 15** представлены данные по изучению содержания хемокинов в клетках из образцов операционного материала в зависимости от ИМТ пациентов. Как видно из таблицы, при ожирении II и более степени содержание хемокинов семейства CCL в 1,5-2 раза выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. Повышение концентрации CCL2 в жировой ткани влияет на функциональную активность адиipoцитов [Dommel S. et al., 2021].

Таблица 15.

Содержание хемокинов (mean, y.e) семейства CC в клетках ПЖТ и уровень экспрессии рецепторов CCR2, CCR1 и CCR5 на клетках ПЖТ, выделенных из подкожно-жировой ткани пациентов при абдоминопластике, в зависимости от индекса массы тела

Хемокины	Индекс массы тела (кг/м ²)				
	<24 ## (n=70)	>25### (n=32)	>30 (I)* (n=40)	>35 (II)** (n=52)	>40 (III)** (n=68)
CCL2	82 ± 3	86 ± 4	141 ± 6 #	201 ± 13 #	232 ± 8 #
CCL3	114 ± 6	119 ± 7	131 ± 5 #	189 ± 7 #	198 ± 11 #
CCL3L1	104 ± 7	116 ± 8	141 ± 4 #	149 ± 46 #	152 ± 6 #
CCL4L1	139 ± 4	146 ± 3	149 ± 5 #	155 ± 7 #	169 ± 6 #
CCL4	67 ± 8	70 ± 5	84 ± 7 #	133 ± 6 #	181 ± 5 #
CCL5	93 ± 4	98 ± 4	112 ± 9 #	148 ± 8 #	163 ± 5 #
CCL6	34 ± 5	36 ± 4	41 ± 5	53 ± 8 #	56 ± 7 #
CCL18	54 ± 2	61 ± 3 #	91 ± 3 #	124 ± 4 #	122 ± 6 #
CCL20	109 ± 2	116 ± 3 #	144 ± 2 #	171 ± 5 #	236 ± 8 #
CCR1, %	12 ± 4	13 ± 3	18 ± 3 #	25 ± 4 #	31 ± 3 #
CCR1, mean, y.e	76 ± 2 y.e.	70 ± 3 y.e.	73 ± 3 y.e.	85 ± 2 y.e.#	90 ± 2 y.e.#
CCR2, %	32 ± 2 %	38 ± 5 %	40 ± 4 %#	43 ± 3 %#	45 ± 3 %#
CCR2, mean, y.e	32 ± 2 y.e.	31 ± 2 y.e.	83 ± 4 y.e.#	94 ± 3 y.e.#	114 ± 2 y.e.#
CCR5, %	34 ± 2 %	37 ± 3 %	39 ± 5 %	47 ± 4 %#	49 ± 5 %#
CCR5, mean, y.e	82 ± 3 y.e.	81 ± 3 y.e.	83 ± 5 y.e.	119 ± 2 y.e.#	124 ± 3 y.e.#

##- норма, ###- избыточный вес, *- I степень ожирения, **- II степень ожирения, ***- III степень ожирения; # P<0,05 – достоверные различия по сравнению с нормальной массой тела. (Копасов А.Е. и др. // Патогенез. – 2017. – Т.15, №3. – С.70-78).

В нашей работе обнаружен более высокий уровень экспрессии рецепторов CCR2, CCR1 и CCR5 на клетках ПЖТ при ожирении по сравнению с клетками пациентов без ожирения. Это согласуется с нашими данными по экспрессии хемокинов, связанных с

моноцитами, а также с более высокой частотой тканевых макрофагов в ПЖТ пациентов с ожирением по сравнению с лицами без ожирения.

Повышение уровней хемокинов в образцах подкожно-жировой ткани, выделенных при абдоминопластике от пациентов с ожирением по сравнению с пациентами нормальной массы тела, также положительно коррелировали с повышением уровней провоспалительных цитокинов в соответствующих образцах (Таблица 16). Полученные данные по уровню экспрессии рецепторов цитокинов на клетках ПЖТ, выделенных из операционного материала при абдоминопластике, указывают на повышение ($P<0,05$) уровня экспрессии рецепторов TNF-R1 и TNF-R2, IL-6-R и IL-1 β -R на клетках пациентов со II и III степенями ожирения.

Таким образом, изменения концентрации цитокинов и хемокинов в жировой ткани взаимосвязаны, и они участвуют в развитии хронического воспаления у пациентов с ожирением.

Таблица 16.

Уровень экспрессии рецепторов цитокинов на клетках, выделенных из операционного материала при абдоминопластике (%)

Цитокины	Индекс массы тела (кг/м ²)				
	<24 ## (n=70)	>25### (n=32)	>30 (I)* (n=40)	>35 (II)** (n=52)	>40 (III)*** (n=68)
TNF-R1	36 ± 3	36 ± 4	42 ± 3	55 ± 4#	57 ± 6#
TNF-R2	12 ± 2	11 ± 3	13 ± 2	19 ± 3#	24 ± 5#
TGF-R	11 ± 4	8 ± 5	10 ± 4	13 ± 6	14 ± 5
IFN- γ -R	26 ± 5	28 ± 4	22 ± 7	28 ± 8	26 ± 5
IL-1 β -R	14 ± 2	13 ± 3	19 ± 5#	21 ± 4#	27 ± 5#
IL-6-R	19 ± 2	23 ± 1#	24 ± 2#	30 ± 3#	34 ± 5#

##- норма, ###- избыточный вес, *- I степень ожирения, **- II степень ожирения, ***- III степень ожирения;

$P<0,05$ – достоверные различия по сравнению с нормальной массой тела.

Состояние операционного шва после проведенной абдоминопластики является одним из основных показателей качества выполненной операции. Для формирования практически невидимого шва необходимо, чтобы в коже была восстановлена микроциркуляция, энергетика клеток должна быть на дооперационном уровне, а в тканях не должно быть воспалительной реакции. Негативным фактором, провоцирующим формирование грубого рубца, является воспаление тканей, вызванное притоком клеток иммунной системы под влиянием хемокинов.

В связи с вышеизложенным, в диссертационной работе мы измерили уровни экспрессии хемокинов семейства CXCL, секретируемых клетками кожи, в зависимости от массы тела пациентов. Уровни хемокинов CXCL8, CXCL9, CXCL10 и CXCL13 были достоверно выше ($P<0,05$) при ожирении по сравнению с показателями пациентов с нормальной массой тела (Таблица 17).

Таблица 17.

Уровень экспрессии хемокинов (mean, у.е.) в клетках кожи, выделенных при абдоминопластике у пациентов с нормальной массой тела и ожирением

ХЕМОКИНЫ	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3 ± 4,1 кг/м ² (n = 46)	$P<0,05$ #
CXCL8	81 ± 4	142 ± 5	+
CXCL9	79 ± 4	136 ± 5	+
CXCL10	62 ± 5	113 ± 3	+
CXCL13	84 ± 4	139 ± 6	+
CXCL14	109 ± 5	101 ± 5	-
CCL17	101 ± 3	92 ± 2	+
CCL22	106 ± 4	90 ± 5	+
CCL24	79 ± 3	123 ± 4	+
CCL27	84 ± 3	118 ± 3	+
CCL28	102 ± 5	87 ± 5	+

$P<0,05$ – достоверные различия между группами сравнения.

(Копасов А.Е. и др. // Патол. Физиол. Эксп. Терапия. – 2020. – Т.64, №3. – С.47-53).

Уровень экспрессии CCL24 и CCL27 при ожирении достоверно был повышен ($P < 0,05$), что согласуется с данными по их участию в миграции Т-клеток в кожу [Lopes-Marques M. et al., 2019].

Заживлению ран способствует отложение белков ECM и реэпителизация раны, что обеспечивается высоким уровнем хемокинов CCL17 и CCL22 в коже, продуцируемых M2 макрофагами [Wilkinson H. et al., 2019]. Уровни экспрессии CCL17, CCL22 и CCL28 в клетках кожи снижены при ожирении ($P < 0,05$), что указывает на проблемы с операционной раной при повышении жировой массы. В заживлении ран участвует сигнальный путь CCL28/CCR10. При снижении уровня CCL28 описано изменение уровня сигнала от рецептора CCR10 и его взаимодействие с эндотелиальной NO-синтазой [Chen Z. et al., 2020].

Были изучены уровни экспрессии рецепторов хемокинов на клетках кожи (Таблица 18). Показано достоверное ($P < 0,05$) повышение уровня рецепторов CXCR3 и CCR10 при ожирении. Это согласуется с тем, что они связывают хемокины, участвующие в воспалении кожи [Lopes-Marques M. et al., 2019]. У больных ожирением не было достоверного повышения уровня рецепторов CCR3 и CXCR4, однако у 5% больных ожирением уровень экспрессии этих рецепторов превышал норму в 2 раза.

Таблица 18.

Уровень экспрессии рецепторов хемокинов на клетках кожи у пациентов с нормальной массой тела и ожирением после абдоминопластики (%)

РЕЦЕПТОРЫ	ИМТ $19,8 \pm 1,7$ кг/м ² (n = 46)	ИМТ $38,3 \pm 4,1$ кг/м ² (n = 46)	P < 0,05#
CXCR3	32 ± 3	56 ± 4	+
CXCR4	19 ± 1	22 ± 3	-
CCR3	27 ± 2	29 ± 3	-
CCR10	25 ± 3	44 ± 2	+

$P < 0,05$ – достоверные различия между группами сравнения.

(Копасов А.Е. и др. // Патол. Физиол. Эксп. Терапия. – 2020. – Т.64, №3. – С.47-53).

В настоящее время считается, что в клетках есть центральный «диспетчерский» узел, регулирующий все сигнальные пути и активность клетки, который представляет собой белковые комплексы, сформированные киназой mTOR. Ряд публикаций указывали на сопряжение киназы mTOR и сигнальных путей хемокинов [Paschoal V. et al., 2017, Gonzales K. et al., 2017].

Нами была изучена активность сигнальных белков, сопряженных с киназой mTOR, в клетках кожи, выделенных при проведении абдоминопластики. Было показано, что экспрессия Raptor, 4E-BP1 и АКТ выше у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ($P < 0,05$) (Рисунок); при этом экспрессия Rictor – основного белка комплекса mTORC2, практически не была изменена ($P > 0,05$).

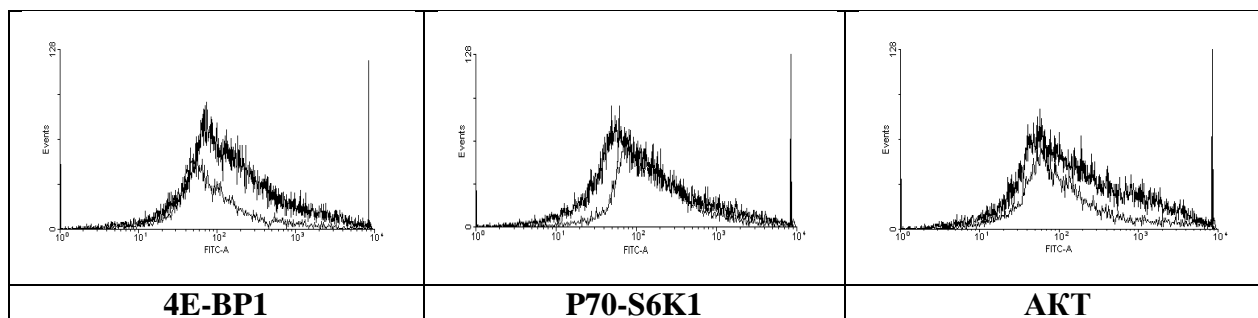


Рисунок. Данные проточной цитометрии по экспрессии внутриклеточных белков, ассоциированных с киназой mTOR, в клетках кожи пациентов после абдоминопластики [28].

Тонкая линия обозначает гистограмму пациента с нормальной массой тела, жирная линия обозначает гистограмму пациента с ожирением.

(Морозов С.Г., Копасов А.Е. // Патол. Физиол. Эксп. Терапия. – 2020. – Т.64, №3. – С.40-46).

Также было показано, что экспрессия активированных (фосфорилированных) белков (p)-mTOR, (p)-Raptor, (p)-p70-S6K1, (p)-4E-BP1 и (p)-АКТ достоверно повышена в клетках кожи пациентов с ожирением ($P < 0,05$) (Таблица 19).

Таблица 19.

Уровень фосфорилированных белков (p), ассоциированных с киназой mTOR (mean, у.е.), в клетках кожи, выделенных из операционного материала при абдоминопластике у пациентов с нормальной массой тела и ожирением

Белки	ИМТ 19,8±1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3±4,1 кг/м ² (n = 46)	P < 0,05#
(p)-mTOR	171 ± 5	248 ± 7	+
(p)-Raptor	156 ± 3	181 ± 5	+
(p)-Rictor	139 ± 4	146 ± 6	-
(p)-4E-BP1	169 ± 5	214 ± 4	+
(p)- p70-S6K1	152 ± 4	233 ± 7	+
(p)-АКТ	168 ± 9	213 ± 5	+

$P < 0,05$ по сравнению с нормальной массой тела.

(Морозов С.Г., Копасов А.Е. // Патол. Физиол. Эксп. ТерAPIя. – 2020. – Т.64, №3. – С.40-46).

Полученные данные свидетельствовали о повышенной активности комплекса mTORC1 и активации синтеза белка в клетках кожи при ожирении. По данным литературы, активация комплекса mTORC1 в фибробластах повышается при заживлении ран [Hu X. et al., 2020]. Оба комплекса – mTORC1 и mTORC2, регулируют морфогенез кожи и формирование эпидермального барьера [Ding X. et al., 2016], поэтому активация киназы mTOR и сопряженных белков отражает процессы заживления раны после операции.

Таким образом, белки комплекса mTORC1 активированы в кератиноцитах и фибробластах кожи, и эта активность выше у пациентов с ожирением по сравнению с лицами нормальной массы тела. Поскольку при ожирении повышена частота осложнений, связанная с задержкой заживления операционной раны, можно говорить о том, что наши данные отражают влияние ожирения на осложнения после абдоминопластики.

Кроме задержки сроков заживления операционной раны при ожирении имеются и другие осложнения, связанные, в частности, с частичными некрозами операционного шва, что обусловлено нарушением энергетики клетки. Для уточнения характера изменения клеток при ожирении мы измерили мембранный потенциал митохондрий клеток подкожно-жировой ткани, выделенных из операционного материала при проведении абдоминопластики. Было установлено, что при III степени ожирения достоверно снижен мембранный потенциал митохондрий адипоцитов ($P < 0,05$): 112 ± 21 , 86 ± 11 и 52 ± 19 (у.е.) при I, II и III степени ожирения соответственно.

Это указывает на возможность усиления гибели клеток при активации дополнительных сигналов апоптоза, связанных, например, с ишемией или снижением активности киназы mTOR, координирующей сигнальные пути в клетке от ростовых факторов.

Прооперированные пациенты находились под динамическим наблюдением в течение 30 дней. В этот период было установлено наличие ряда осложнений, в том числе, удлинение сроков заживления операционной раны у лиц с III степенью ожирения. Частичный некроз в области операционного шва был зарегистрирован у 1 больной с I степенью ожирения, у 1 больной со II степенью и у 4 больных с III степенью ожирения. Некроз операционного шва, после чего потребовалась повторная хирургическая ревизия раны под местной анестезией, зарегистрирован у 1 пациентки с III степенью ожирения.

В трех случаях (у 1 мужчины и 2 женщин) регистрировалось расхождение кожных покровов на месте операционной раны, что потребовало повторного оперативного вмешательства и проведение пластики кожным лоскутом.

При анализе группы больных ожирением (n=28), у которых в течение первой недели после операции абдоминопластики было субъективное ощущение сильной боли в абдоминальной области и гиперестезия, выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови по сравнению с данными больных ожирением, которые не жаловались на выраженный болевой синдром после операции абдоминопластики. Концентрация TNF- α в сыворотке крови через неделю после абдоминопластики была повышена более чем в два раза, а уровни интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и IL-33 были достоверно выше нормы. У больных с ожирением повышенные значения цитокинов сохранялись в течение 7 дней после операции, тогда как у пациенток с нормальной массой тела к этому времени уровень цитокинов существенно снижался.

У пациентов, которым по медицинским показаниям проведена круговая абдоминопластика (15 мужчин и 77 женщин), серома развилась у 9 больных, расхождение швов в области некроза кожи – у 4 больных, инфицирование шва – у 4 больных, гематома – у 8 больных, неровный рубец – у 7 больных.

У пациентов с ожирением после традиционной абдоминопластики частота осложнений была выше на 12% по сравнению с частотой осложнений у пациентов с нормальной массой тела.

Большинство пациентов с нормальной массой тела проводили абдоминопластику по эстетическим показаниям, желая получить омоложение фигуры или восстановить нормальные контуры. После операции у всех пациентов отмечалось повышение физической активности, существенное повышение качества жизни, повышение уровня социальной значимости, повышение самооценки и уровня собственной привлекательности.

В заключении нами был предложен алгоритм действий, который, с нашей точки зрения, позволит ограничить частоту осложнений после абдоминопластики. Он включает в себя, прежде всего, это определение иммунного статуса пациента, определение содержания ряда цитокинов и хемокинов в сыворотке крови. Однако данная диссертационная работа носит фундаментальный характер, были исследованы механизмы, лежащие в основе патологических изменений после операции абдоминопластики. Поэтому данные рекомендации носят предварительный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено изучение патофизиологических механизмов влияния ожирения на риск развития осложнений после абдоминопластики.

Показано, что у пациентов с ожирением был повышен уровень экспрессии рецепторов CD16b, CD85a, CD282, CD11b, CD63, CD66b, TNFR1, TNFR2 и рецепторов, распознающих бактериальный пептид fmlp (FPR1 & FPR2) и отвечающих за фагоцитоз, киллинг бактерий, межклеточное взаимодействие.

У пациентов была измерена экспрессия хемокинов, регулирующих перемещение нейтрофилов в очаг воспаления в тканях, установлено, что при ожирении эти показатели выше по сравнению с пациентами нормального веса, что указывает на активацию нейтрофилов крови и их более выраженную способность мигрировать в ткани.

Установлено, что уровни хемокинов семейств CCL и CXCL и их рецепторов выше на моноцитах крови после абдоминопластики при ожирении. В сыворотке крови концентрация хемокинов, связанных с моноцитами, также повышена при ожирении по сравнению с нормальным весом, что указывает на более активную миграцию моноцитов в ткани из периферической крови при ожирении и положительно коррелирует со степенью ожирения и с риском развития осложнений после операции.

В сыворотке крови также были определены другие маркеры, связанные с воспалением – это IL-1, -6, -8, -34, TNF- α и СРБ. Для больных ожирением эти показатели были достоверно выше, чем у пациентов с нормальным весом. При определении уровня

хемокинов у мужчин и женщин установлено повышение концентрации хемокинов CCL2 и CCL3 при ожирении.

При исследовании популяций клеток, выделенных из операционного материала, установлено, что у пациентов при ожирении III степени достоверно выше доля макрофагов и нейтрофилов в подкожно-жировой ткани абдоминальной области. Это указывает на роль этих клеток в течение послеоперационного периода и возможного развития осложнений после операции. На клетках, выделенных из образцов операционного материала, при ожирении II и III степени уровень экспрессии хемокинов семейства CCL в 2–3 раза выше по сравнению с показателями пациентов с нормальной массой тела, как и экспрессия рецепторов хемокинов семейства CCR.

При исследовании хемокинов, секретируемых кератиноцитами и фибробластами кожи, становится, что в коже пациентов с ожирением повышена доля клеток, экспрессирующих рецепторы CXCR3, CXCR4, CCR3, CCR10, которые регулируют секрецию хемокинов кератиноцитами и фибробластами кожи. В самих клетках кожи пациентов с ожирением установлено повышение уровня экспрессии хемокинов семейства CXCL, которые способствуют развитию и поддержанию воспаления в коже. У пациентов с ожирением в клетках кожи снижен уровень хемокинов семейства CCL, но повышен уровень хемокинов CCL24 и CCL27, что указывает на нарушение хемокиновой регуляции при ожирении.

Таким образом, у пациентов с ожирением после абдоминопластики развитие осложнений патогенетически связано с особенностями секреции хемокинов клетками кожи различного типа, что регулирует перемещение клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины, в кожу с последующим развитием воспаления. Это является основой для развития осложнений после операции абдоминопластики.

В кератиноцитах и фибробластах кожи также определяли уровень экспрессии белков, ассоциированных с киназой mTOR, которая в настоящее время рассматривается как ключевой регулятор всех сигнальных путей в клетках. Показана активация преимущественно первого комплекса киназы mTOR – mTORC1, а также активация вторичных мессенджеров при ожирении в клетках кожи. Эти данные непосредственно связаны с фактом повышения активности хемокинов при ожирении в кератиноцитах и фибробластах кожи.

Исследована энергетика клеток в области операционной раны по уровню мембранного потенциала митохондрий. Установлено, что у пациентов с ожирением имеются проблемы с энергетическим потенциалом клеток, что, по нашему предложению, необходимо корректировать в предоперационный период.

Установлено влияние предоперационной контаминации кожи бактериями и микроскопическими грибами на развитие послеоперационных осложнений, на основании чего предлагается алгоритм действий, который, с нашей точки зрения, позволит ограничить частоту осложнений после абдоминопластики. Он включает в себя дополнительные анализы, прежде всего, это определение иммунного статуса пациента, что сразу указывает на группу риска по развитию инфекционных осложнений, исследование кожи на предмет грибковой или бактериальной контаминации. Если обнаружено, что пациент имеет такие нарушения, то проводится превентивная терапия антибактериальными или антигрибковыми препаратами. Данные рекомендации носят предварительный характер и требуют дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в сыворотке крови пациентов с ожирением повышены уровни хемокинов CCL2, CCL3 и CCL5 (у мужчин) и провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-34).
2. Установлено, что на нейтрофилах крови пациентов с ожирением повышены уровни активационных антигенов (CD38, HLA-DR), экспрессии рецепторов CD16b, CD85a, CD282, CD11b, CD63, CD66b, TNF, а также число рецепторов FPR1 и FPR2 для

бактериальных пептидов и уровень экспрессии хемокинов, регулирующих миграцию нейтрофилов в ткани и в сайт воспаления (CCL20).

3. Показано, что при ожирении на субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов повышен уровень экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR4, CCR6, CCR7, CCR9; на CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитах отмечено повышение количества рецепторов CCR5, CX3CR1, CXCR3, что отражает их способность отвечать на хемокины и аккумулироваться в жировой ткани.

4. Показано, что на клетках подкожно-жировой ткани, выделенных из операционного материала при абдоминопластике у пациентов со II и III степенями ожирения, повышен уровень экспрессии рецепторов TNF, IL-6 и IL-1 β , а также рецепторов хемокинов семейства CCR – CCR1, CCR2, CCR5.

5. При ожирении в клетках кожи повышен уровень экспрессии хемокинов CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL13, CCL24 и CCL27, рецепторов хемокинов CXCR3 и CCR10; при этом наблюдается снижение уровня хемокинов CCL17, CCL22 и CCL28, что указывает на нарушение хемокиновой регуляции и является основой для развития осложнений после абдоминопластики.

6. Показано, что при ожирении в фибробластах и кератиноцитах кожи повышена активность вторичных мессенджеров киназы mTOR (фактора 4E-BP1 и рибосомальной киназы p70-S6K1), передающих сигналы для синтеза белка, а также повышена экспрессия белков, ассоциированных с киназой mTOR, преимущественно первого комплекса mTORC1.

7. У пациентов с ожирением III степени снижен мембранный потенциал митохондрий адипоцитов, что указывает на готовность клеток погибнуть при активации дополнительных сигналов апоптоза.

СПИСОК ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. Копасов А.Е., Волкова Е.Н., Морозов С.Г. Экспрессия рецепторов хемокинов на субпопуляциях Т-лимфоцитов в крови пациентов с нормальной массой тела и ожирением перед абдоминопластикой // Патогенез. - 2021. - Т. 19. - № 1. - С. 50-59. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.50-59

2. Морозов С.Г., Копасов А.Е. Киназа mTOR и ассоциированные с ней белки в клетках кожи, выделенных при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64. - № 3. – С. 40-46. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.40-46

3. Копасов А.Е., Волкова Е.Н., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Уровень хемокинов, продуцируемых кератиноцитами и фибробластами кожи, при абдоминопластике у пациентов с нормальной массой тела и ожирением // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64. - № 3. – С. 47-53. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.47-53

4. Копасов А.Е., Блохин С.Н., Волкова Е.Н., Морозов С.Г. Экспрессия хемокинов в нейтрофилах и клетках подкожной жировой клетчатки при абдоминопластике у пациентов с ожирением и нормальной массой тела // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167. - № 6. – С. 682-685.

Англоязычная версия: Kopasov A.E., Volkova E.N., Morozov S.G., Blokhin S.N. Chemokine expression in neutrophils and subcutaneous adipose tissue cells obtained during abdominoplasty from patients with obesity and normal body weight // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2019. – V. 167. – N 6. – P. 728-731. DOI: 10.1007/s10517-019-04609-7

5. Копасов А.Е, Блохин С.Н., Морозов С.Г. Экспрессия хемокинов, ассоциированных с моноцитами, в клетках подкожно-жировой ткани, выделенных из операционного материала больных при проведении абдоминопластики // Патогенез. – 2017. – Т. 15. - № 3. – С 70-78. DOI: 10.25557/GM.2017.3.8500

6. Копасов А.Е., Морозов С.Г. Сравнение хемотаксических свойств и экспрессии рецепторов нейтрофилов у пациентов с ожирением и нормальным весом после проведения абдоминальной пластики // Патогенез. – 2016. – Т. 14. - № 4. – С. 51-56.

Список публикаций в других изданиях

1. Копасов А.Е., Иванченко О.Б., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Участие макрофагов в защите кожи и подкожно-жировой ткани от микроскопических грибов после операции абдоминопластики // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. - № S1, Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и противоионфекционный контроль в дерматологии, 20-21 сентября 2017 г., Москва. – С. 42-44.

2. Копасов А.Е., Морозов С.Г. Отдаленные результаты абдоминопластики у женщин с ожирением разной степени и их связь с состоянием клеток жировой ткани // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. - 2017. - №1, Материалы конференции памяти акад. Н.О. Миланова «Пластическая хирургия в России, актуальные вопросы микрохирургии» 16-17 февраля 2017, Москва. - С. 100-101.

3. Копасов А.Е., Иванченко О.Б., Морозов С.Г. Контаминация кожи абдоминальной области условно-патогенными дрожжами как фактор риска развития осложнений после абдоминопластики // Успехи медицинской микологии. - 2017. - Т. XVII. Труды четвертого съезда микологов России, Москва, 12-14 апреля 2017. - С. 253-255. - Москва, Издательство Национальной академии микологии, 2017. – 486с.

4. Копасов А.Е., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Использование современных подходов для улучшения клинических и эстетических показателей абдоминопластики / АЛЬМАНАХ института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2017. - № 2. Тезисы Первого съезда хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации, 27-29 сентября 2017 г., Рязань. – С. 599-600

5. Копасов А.Е., Морозов С.Г. Роль провоспалительных цитокинов в поддержании болевого синдрома у пациентов с ожирением после абдоминопластики / Всероссийская научно-практическая конференция БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ 11-12 мая 2017 г. Сборник тезисов под ред. академика РАН Мазурова В.И. - С. 133-134. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2017. – 319с. ISBN 978-5-9908987-3-8.

6. Копасов А.Е, Блохин С.Н., Морозов С.Г. Исследование активности свободных радикалов в образцах кожи, полученных при проведении абдоминопластики у больных с ожирением / Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы дерматовенерологии», посвященной 180-летию со дня рождения В.М. Тарновского, 6 июня 2017 г. Курск, под. ред. Л.В. Силиной, Т.П. Исаенко - С.31-33. – Курск: КГМУ, 2017. ISBN 978-5-9500165-9-2.

7. Копасов А.Е., Иванченко О.Б., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Микробиологический анализ кожи абдоминальной области пациентов перед абдоминопластикой / Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы дерматовенерологии», посвященной 180-летию со дня рождения В.М. Тарновского, 6 июня 2017 г. Курск, под. ред. Л.В. Силиной, Т.П. Исаенко - С.34-35. – Курск: КГМУ, 2017. ISBN 978-5-9500165-9-2.

8. Копасов А.Е., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Белки теплового шока HSP72 и HSP27 в клетках кожи и подкожной клетчатки как маркеры развития некроза швов после абдоминопластики / Сборник тезисов Сеченовского Международного Биомедицинского

Саммита 2017 (СМБС-2017), 16-20 июня 2017 г., С. 71-72. - М.: Изд-во ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, 2017, 106 с.

9. Копасов А.Е., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Изучение патогенетических механизмов развития воспаления в операционной ране при абдоминопластике / VI Национальный конгресс Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология, 10-12 декабря 2017, Москва. Сборник тезисов. – С. 52-53.

10. Копасов А.Е., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Значение определения уровня хемокина CCL20 в плазме крови и его рецептора CCR6 на клетках для оценки риска развития осложнений после абдоминопластики / VI Национальный конгресс Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология, 10-12 декабря 2017, Москва. Сборник тезисов. – С. 53-54.

11. Копасов А.Е., Иванченко О.Б., Морозов С.Г. Сравнение данных мультиплексного анализа и метода полимеразной цепной реакции в реальном времени при оценки бактериальной контаминации кожи перед проведением операции абдоминопластики / Материалы V Национального конгресса бактериологов, г. Москва, 16–17 сентября 2019 года / Ассоц. «Нац. науч.-практ. общество бактериологов». – М-ва :Изд-во «Династия», 2019. – С.41-42.

12. Копасов А.Е., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Исследование рецепторов хемокинов на клетках подкожно-жировой ткани, выделенных при проведении операции абдоминопластики / В сборнике: Неделя науки – 2017. Материалы Всероссийского молодёжного форума с международным участием, 23-24 ноября 2017 Ставрополь. – С. 507-508. – Ставрополь: Изд-во Ставроп. гос. мед. универ., 2017.- 656с.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

7TM – рецепторы с 7 трансмембранными доменами
ACKR (atypical chemokine receptor) – атипичные рецепторы хемокинов
ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) – семейство металлопротеиназ
BSA - бычий сывороточный альбумин
CCL (C-C Motif Chemokine Ligand) – обозначение хемокинов семейства CCL
CCR (C-C motif chemokine receptor) – обозначение рецепторов для хемокинов CCL
CD – кластеры дифференцировки
CTL – цитотоксические Т-лимфоциты
CX3CL (C-X3-C motif ligand) – обозначение хемокинов семейства CX3CL
DPP4 – дипептидил-пептидаза-4
eIF2a – фактор транскрипции
ELISA – ферментосвязующий иммуносорбентный анализ
ECM – экстраклеточный матрикс
F(ab)2 – фрагмент иммуноглобулина, связывающий антиген
FACS – флуоресцентно – активирующий клеточный сортер
FCS – эмбриональная телячья сыворотка, ЭТС
FITC – флуоресцеин изотиоцианат
Fmlp (N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine) – формил-пептид
GCSF (granulocyte colony stimulating factor) – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GPCR (G protein-coupled receptor) – G-протеин сопряжённые рецепторы
HSP – белки теплового шока
ICAM (intercellular adhesion molecules) – молекула межклеточной адгезии
IFN- γ – интерферон гамма
Ig – иммуноглобулин
IL – интерлейкин
ILC (innate lymphoid cells) – лимфоидные клетки природного иммунитета
IP-10 (interferon- γ -inducible protein-10) – интерферон- γ индуцибельный белок-1
IRF5 (Interferon regulatory factor-5) – интерферон- γ регуляторный фактор-5
L – лиганд
mAb – моноклональные антитела
МАРК – митогенактивированная протеинкиназа
MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) – моноцитарный хемотаксический белок-1
MHC – главный комплекс гистосовместимости
MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 alpha) – макрофагальный воспалительный белок-1 альфа

MIP-1 β (Macrophage-derived inflammatory protein-1 beta) – макрофагальный воспалительный белок-1 бета
MMP – матриксные металлопротеиназы
NETs (neutrophil extracellular traps) – нейтрофильные экстраклеточные частицы
NF- κ B – ядерный фактор транскрипции
NK – натуральные киллеры
NKT клетки – натуральные киллерные лимфоциты
PAR-1 – протеазо-активированный рецептор
PBS - фосфатный буферный раствор
PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) – ростовой фактор тромбоцитов
PF4 (platelet factor 4) – тромбоцитарный фактор-4
PI – пропидиум иодид
PKC – протеинкиназа C
PLA2 – фосфолипаза A2
PLC – фосфолипаза C
PLD - фосфолипаза D
PMA – фоболовый эфир ацетата миристиновой кислоты
PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ) – пероксисомный пролиферативно-активированный рецептор
PTK – протеинтирозинкиназа
PTP – протеинтирозинфосфатаза
R – рецептор
TNF – фактор некроза опухолей

Pathogenetic substantiation of the effect of obesity on complications after abdominoplasty

Obesity is associated with various metabolic disorders that lead to the development of complications in the postoperative period, including due to the development of an inflammatory process that leads to an elongation of the healing period of the surgical wound, as well as trophic disorders in the area of the surgical suture. We studied the pathophysiological mechanisms of the influence of obesity on the risk of complications after abdominoplasty in obese and non-obese patients. In this work, for the first time, a comprehensive study of the activity of chemokines and their receptors in cells and in blood serum, as well as in samples of subcutaneous adipose tissue obtained from the surgical intervention area during abdominoplasty was carried out. It was found that the operation of abdominoplasty is accompanied by an increase in the level of proinflammatory cytokines in the body of patients, and after the operation in the blood of overweight and obese patients, the expression of chemokines regulating the migration of neutrophils into tissues and into the site of inflammation is increased; on subcutaneous adipose tissue cells, the expression of proinflammatory cytokine and chemokine receptors is increased. Based on the conducted studies, the algorithm of preoperative preparation of patients was changed, which included mandatory determination of body composition by bioimpedance analysis, examination of immune status, determination of the level of chemokines and pro-inflammatory cytokines in blood serum, as well as examination of abdominal skin scrapings for possible contamination by bacterial or fungal pathogens. This algorithm also includes drug correction in case of detection of skin contamination by pathogens, as well as anti-inflammatory therapy, especially for patients with a high degree of obesity.