

УДК: 616-056.52

doi:

Экспрессия хемокинов, ассоциированных с моноцитами, в клетках подкожно-жировой ткани, выделенных из операционного материала больных при проведении абдоминопластики

Копасов А.Е.^{1,2}, Блохин С.Н.², Морозов С.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Клиника пластической и эстетической хирургии профессора Блохина С.Н. и Вульфа И.А. «Фрау Клиник», Москва, ул. Гиляровского, дом 55

Цель работы — изучение взаимосвязи между уровнем хемокинов и интенсивностью воспалительного процесса в подкожно-жировой ткани (ПЖТ) у лиц с ожирением и нормальной массой тела. **Задача работы** — определение уровня экспрессии хемокинов, сопряженных с моноцитами/макрофагами, и их рецепторов в клетках ПЖТ, выделенных при проведении абдоминопластики. **Пациенты.** В период с 2013 по 2017 гг. в Клинике пластической и эстетической хирургии проведены операции абдоминопластики у 262 женщин, биологический материал которых использован в работе. **Методы.** Состав тела и процент жировой массы определяли методом биоимпедансного анализа. Из образцов ПЖТ из операционного материала выделяли клетки, окрашивали их мечеными флуоресцеинами антителами к хемокинам и анализировали на проточном цитометре FACSCalibur по программе SimulSet. Статистический анализ проводили по программе ANOVA. **Результаты.** Показано, что наличие ожирения оказывает влияние на клеточный состав ПЖТ. Экспрессия хемокинов семейства CC, а также рецепторов хемокинов CCR1, CCR2 и CCR5 в ПЖТ у пациентов с ожирением достоверно выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. **Заключение.** Различия в экспрессии хемокинов на клетках ПЖТ у пациентов с ожирением или с нормальной массой тела отражают функциональные особенности ПЖТ и могут оказывать влияние на развитие осложнений после проведения операции абдоминопластики.

Ключевые слова: хемокины, моноциты, подкожно-жировая ткань, абдоминопластика.

Для цитирования: 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; 15(3): 70—78.

Для корреспонденции: Морозов Сергей Георгиевич, доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», e-mail: biopharm@list.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.04.2017

Monocyte-associated chemokine expression in cells from subcutaneous adipose tissue isolated from operation material in patients during abdominoplasty

Kopasov A.E.^{1,2}, Blokhin S.N.², Morozov S.G.¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «The Institute of General Pathology and Pathophysiology», 8 Baltiyskaya St., 125315 Moscow, Russia

² Professor Blokhin and Wolfe Clinic of plastic and aesthetic surgery «Frau Klinik», 55 Gilyarovskogo St., Moscow, Russia

AIM: we study the relationship between chemokines and intensity of the inflammatory process in the subcutaneous adipose tissue (SAT) in individuals with obesity and normal body weight. **Objective:** we determined the expression levels of chemokines associated with monocyte/macrophages, as well as their receptors on the cells of SAT, that were obtained during abdominoplasty. **Patients.** In this work we have used the biological material of 262 women to whom has been performed an abdominoplasty in the Clinic of plastic and aesthetic surgery from 2013 to 2017 years. **Methods.** Body composition and the weight of body fat were determined by bioimpedance analysis. SATs have been obtained during abdominoplasty surgery. SAT cells were isolated followed by the staining with fluoresceine labeled antibodies which fluorescence was analyzed using a flow cytometer FACSCalibur according to the program SimulSet. Statistical analysis was carried out using ANOVA. **Results.** It has been shown that the progressing obesity may affect the SAT cellular composition. The expression of chemokines from CC family and its receptors (CCR1, CCR2 and CCR5) on cells from SAT were significantly higher in patients with obesity compared to the normal body weight patients. **Conclusions.** Differences in the chemokine expression on SAT cells between patients with obesity and with normal body weight may reflect the functional features of SAT itself and can modify the complication developments after abdominoplasty.

Key words: chemokines, monocytes, subcutaneous adipose tissue, abdominoplasty.

For citation: Kopasov A.E., Blokhin S.N., Morozov S.G. Monocyte-associated chemokine expression in cells from subcutaneous adipose tissue isolated from operation material in patients during abdominoplasty. *Pathogenesis*. 2017; 15(3): 70–78 (In Russian).

For correspondence: Prof. Dr. Morozov S.G., Director (Institute of General pathology & Pathophysiology), e-mail: biopharm@list.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 01.04.2017

Введение

Операции абдоминопластики в настоящее время получают всё более широкое распространение во всём мире, включая Российскую Федерацию. Осложнения после абдоминопластики связаны в том числе с наличием у пациентов ожирения, влияние которого заключается в секреции клетками жировой ткани факторов, поддерживающих постоянный уровень воспаления, в том числе в области послеоперационного шва [1]. Ожирение удлиняет сроки заживления ран, является причиной заживления ран вторичным натяжением и приводит к нежелательным рубцам в месте операции.

Взаимодействие между адипоцитами и другими клетками жировой ткани регулируется цитокинами и хемокинами. **Хемокины** — это суперсемейство белков с $M-8-10$ кДа, регулирующих направленное движение клеток (хемотаксис) и активацию клеток разного типа [2]. Хемокины подразделяются на 4 семейства (CC, CXC, XC и CX3C) по структуре первых двух N-концевых цистеиновых последовательностей. Семейство CC (β -хемокиновое) включает хемокины, у которых первые два N-концевых цистеина соединены между собой. Наибольшее число хемокинов относится к семейству CXC, в котором два цистеина разделены одной аминокислотой. Малое семейство XC хемокинов имеет только один из первых двух цистеинов. Семейство CX3C включает хемокины, у которых два первых цистеина разделены тремя аминокислотами [3]. Специфичными только для моноцитов считаются хемокины CCL3L1, CCL4L1 и CCL6 семейства CC (обозначаются как CCL (chemokine (C-C motif) Ligand)). Другие хемокины семейства CC, ассоциированные с моноцитами (CCL2, -3, -4, -5, -7, -8, -12, -13, -14, -15, -16), взаимодействуют и с другими клетками иммунной системы (NK клетками (натуральными киллерами), активированными T- и B-лимфоцитами, дендритными клетками (DC), базофилами, эозинофилами. Увеличение экспрессии хемокинов и их рецепторов при ожирении приводит к лейкоцитарной инфильтрации тканей и аккумуляции тканевых макрофагов.

Хемокины CXCL4 и CXCL4L1 по-разному регулируют выживание моноцитов. Хемокин CXCL4 вызывает поляризацию макрофагов в уникальный фенотип. Поляризованная M1 субпопуляция макрофагов продуцирует факторы, регулирующие эндотелиально-мезенхимальную трансформацию клеток. Нашими работами было показано, что макрофаги играют ведущую роль в защите кожи и подкожно-жировой клетчатки при операции абдоминопластики, в том числе от микроскопических грибов [4]. Контаминация кожи абдоминальной области патогенными и условно-патогенными грибами является фактором риска развития осложнений после абдоминопластики [5].

Хемокины способствуют миграции клеток за счет связывания их рецепторов, большинство из которых — G-протеин-сопряженные рецепторы с 7 трансмембранными доменами, функционирующие как мономеры, гомодимеры и гетеродимеры [3]. Экспрессия рецепторов хемокинов является органо- и клеточно-специфичной [6]. Экспрессия рецепторов хемокинов CCR2, CCR5, CXCR3 достоверно повышена на моноцитах. Рецептор CXCR3 проводит сигнал активации моноцитов от хемокина CXCL4L1, что приводит к увеличению секреции хемокинов CCL2 и CXCL8 моноцитами и поддерживает высокий уровень воспаления в тканях [7]. Активация рецепторов хемокинов CXCR1/2 имеет отношение к развитию послеоперационного болевого синдрома: лиганд CXCL8 связывает рецептор CXCR1/2 и стимулирует хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления [8].

В связи с тем, что проблема ожирения при проведении абдоминопластики не изучена с точки зрения секреции хемокинов и их рецепторов в жировой ткани, целью исследования было изучение влияния хемокинов на развитие осложнений после абдоминопластики. Задачей данной работы было определение уровня экспрессии хемокинов, сопряженных с моноцитами/макрофагами, и их рецепторов в ПЖТ пациентов при абдоминопластике.

Пациенты

В работе представлены материалы хирургического лечения 262 женщин в возрасте 18–65 лет, которым в Клинике пластической и эстетической хирургии профессора Блохина С.Н. и Вульфа И.А. в период с сентября 2013 г. по март 2017 г. проведены операции абдоминопластики. В группы сравнения входили пациентки с ожирением обменно-алиментарного генеза I–III степени ($n = 160$) и пациентки с нормальной массой тела ($n = 70$) и небольшим избытком веса ($n = 32$). Сравнения проводились также между пациентками молодого и старшего возраста. Все пациентки подписывали форму информированного согласия, утвержденную Дирекцией Клиники пластической и эстетической хирургии. Критерии исключения из исследования:

- 1) наличие острых вирусных или бактериальных инфекций, в том числе ВИЧ и вирусов гепатита, венерических заболеваний;
- 2) отказ подписать форму информированного согласия;
- 3) беременность, приём противозачаточных препаратов;
- 4) язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в стадии обострения;
- 5) системные и другие заболевания, которые могут оказать влияние на исследуемые показатели;
- 6) аллергическая реакция на препараты, используемые в «Фрау Клиник»;

7) любые психические расстройства, невозможность самообслуживания.

Методы исследования

Биоимпедансный анализ (БИА)

Метод БИА количественно оценивает жировую и безжировую (тощую) массу тела, процентное содержание жира в организме, активную клеточную массу, уровень основного обмена (ккал), количество жидкости (внеклеточной, внутриклеточной и общей) и другие показатели состояния организма. Измеряемыми параметрами метода одночастотного БИА на анализаторе ABC-02 «Медасс» по компьютерной программе фирмы «Form Med Healthcare, AG» (Германия) являются величины активного (R_{50}) и реактивного сопротивления (X_c), образующие вектор импеданса. БИА проводили утром натощак, накануне запрещался прием алкоголя, мочегонных средств, водные процедуры и интенсивная физическая нагрузка. В программу вносили данные пациента: возраст, пол, рост, вес, измерения восьми окружностей: груди, талии, верхней линии таза, нижней линии таза, верхней трети плеча и верхней трети бедра. Результаты автоматически сохранены в базе данных.

Анализ крови

Работу с кровью проводили в сертифицированной лаборатории согласно ГОСТам и международным правилам работы с биологическим материалом. Кровь брали утром натощак из локтевой вены (до и после операции) в вакутейнер (с гепарином, ЭДТА или без реактивов в зависимости от цели), который открывали в боксе в условиях, исключающих контакт персонала с биологическим материалом. Подсчет клеток крови проводили на гематологическом анализаторе Pentra Nexus HORIBA (Horiba ABX SAS, Франция). Биохимические показатели определяли на анализаторе Fuji Dri-Chem4000 (Fujifilm, Япония) с набором коммерческих реактивов.

Выделение клеток из образцов операционного материала

Для работы с клетками использовали среду RPMI-1640 (Flow) с 10 мМ буфера Hepes (Sigma), 2 мМ l-глутамин (Sigma) и ЭТС (эмбриональной телячьей сывороткой, Flow). Клетки отмывали в PBS (Phosphate Buffered Saline, Sigma). Образцы ПЖТ (2 x 1 x 0,5 см) получали из области операционного поля при проведении абдоминопластики, промывали в PBS, переносили в пробирку со средой RPMI-1640 + 15% ЭТС и оставляли при $t +4^{\circ}\text{C}$ до окончания операции. Затем образцы перевозили в лабораторию, из ПЖТ выделяли клетки по методикам [9, 10] с небольшой модификацией. Коротко, клетки получали при воздействии коллагеназы II (Sigma-Aldrich) в конечной концентрации [0,5 мг/мл] при $t +37^{\circ}\text{C}$ и 5% CO_2 в течение 40 минут при непрерывном мягком перемешивании на шейкере. Затем к клеткам добавляли ЭДТА [10 мМ] и лизирующий буфер для эритроцитов (Becton Dickinson, США). Суспензию клеток отмывали дважды в полной среде RPMI-1640 центрифугированием при 200g. К осадку добавляли полную среду RPMI-1640 + 15% ЭТС, инкубировали при $t +37^{\circ}\text{C}$ и 5% CO_2 2 часа для восстановления клеток. Процент живых клеток определяли по окраске трипановым синим при световой микроскопии (обычно >92% всех клеток).

Окраска клеток антителами

Окраску проводили моноклональными антителами (mAb), мечеными флуоресцентными красителями. Клетки отмывали в PBS, доводили до концентрации $0,5 \times 10^6$ клеток в 50 мкл, добавляли 20 мкл mAb, инкубировали при $t +4^{\circ}\text{C}$ 40 минут. Клетки трижды отмывали, осадок фиксировали в 2% параформальдегиде на PBS с 5% азидом натрия. В работе использовали mAb к антигенам: α -CD3 (Т-лимфоциты); α -CD20 (В-лимфоциты); α -CD38 (активированные Т- и В-лимфоциты); α -CD14-Phycoerythrin-cyanine 7 (моноциты); α -CD16 Phycoerythrin-Texas Red-X; α -CD54 (ICAM-1); α -CD11a (LFA-1); α -CD29 (предшественники адипоцитов); α -Eph-R (эфрин, эпителиальные клетки); α -CD36-fluorescein isothiocyanate (FITC) (Beckman Coulter, США); α -CD163- Phycoerythrin clone RM3/1 (BioLegend, США). Все антитела к хемокинам CCL от Boeringer Ingelheim, Германия.

Проточная цитометрия

Окрашенные mAb клетки анализировали на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) по программе SimulSet с оптимальными настройками, неизменяемыми при повторных экспериментах. Первичный анализ клеток проводили при прямом и боковом просвечивании лазером в системе координат на каналах FSC-A/SSC-A (Forward Scate Cells & Side Scate Cells). В каждом образце анализировалось 10 тысяч событий на гейт одной популяции клеток, который устанавливали автоматически по программе или по экспрессии соответствующего маркера. Интенсивность флуоресценции mAb, меченных FITC, определяли на канале FL1 при длине волны 530 ± 5 нм, флуоресценцию фикоэритрина (PE) измеряли на канале FL2 (585 ± 5 нм). Интенсивность флуоресценции приводили ко внутреннему стандарту. В качестве негативного контроля регистрировали флуоресценцию F(ab')₂ фрагментов изотипспецифичных иммуноглобулинов, меченных соответствующим красителем без первичных mAb. Далее анализировали гистограмму, соответствующую распределению клеток на канале, по которой определяли процентное содержание антиген-положительных клеток и интенсивность флуоресценции (mean) в условных единицах, отражающую относительную плотность антигена на поверхности клетки или уровень включения флуоресцентной метки в клетку.

Статистический анализ полученных данных

Данные опытов анализировали по программе ANOVA. Сравнение между двумя группами проводили по критерию Стьюдента, Статистический анализ более чем двух групп малой выборки проводили методом множественного сравнения по критерию Ньюмена—Кейлса, $p \leq 0,05$ дается как статистически значимое различие между группами.

Результаты

Клинические показатели пациентов перед абдоминопластикой

На основании метода БИА и антропометрических показателей пациентки были разделены на группы по ин-

дексу массы тела (ИМТ, кг/м²). Методом БИА был определен вес жировой массы тела (ЖМТ) (табл. 1).

У пациенток с ожирением вес ЖМТ достоверно увеличивается ($p < 0,05$) с возрастом (табл. 2), что согласуется с работами ряда авторов [11, 12], которые также указывают на изменения в жировой ткани женщин в период менопаузы и увеличение числа тканевых макрофагов в жировой ткани с возрастом.

У больных до и после операции абдоминопластики исследованы биохимические показатели крови, в которых не обнаружено достоверных отклонений от нормы.

Анализ клеток, выделенных из операционного материала

Во время абдоминопластики были иссечены образцы ПЖТ из области операционной раны, из которых выделены жизнеспособные клетки. Основная масса этих клеток представлена адипоцитами, как зрелыми, так и предшественниками, других популяций клеток — лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и т.д., было существенно меньше (рис. 1).

В зависимости от степени ожирения соотношение адипоцитов, их предшественников и клеток локальной иммунной системы ПЖТ было разным (рис. 2). Зрелые адипоциты определяли по двойной окраске липофильным красителем NR (9-diethylamino-5H-benzo[α]phenoxazine-5-one) и mAb CD36 (транслоказа жирных кислот), интенсивность флуоресценции которых была высокая (>200 условных единиц). Предшественников адипоцитов определяли по двойной окраске антителами CD24+CD29+. Лимфоциты определяли в гейте по окраске CD3 (Т-лимфоциты) и CD20 (В-лимфоциты). Нейтрофилы определяли в гейте как CD11b+CD16+CD66b+ клетки.

Изменения в составе клеток жировой ткани по мере увеличения массы тела отражают изменения метаболизма самой жировой ткани. В табл. 3 представлено изменение соотношения основных популяций клеток из ПЖТ в зависимости от ИМТ; вся масса клеток принята за 100%. По мере прогрессирования ожирения в ПЖТ возрастает число макрофагов и нейтрофилов; различия между пациента-

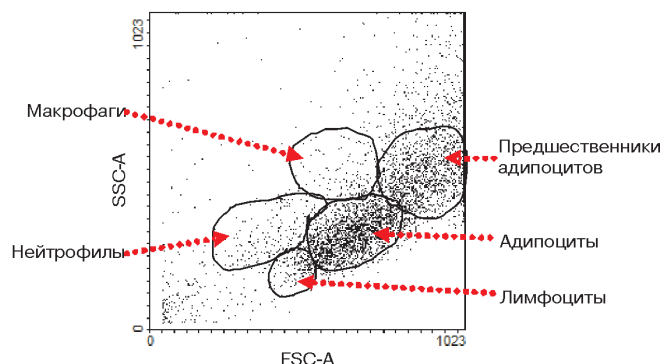


Рис. 1. Данные проточной цитометрии. Распределение популяций клеток, выделенных из образцов операционного материала больных при абдоминопластике.

Каждая клетка представлена в системе координат на каналах FSC-A/SSC-A (прямое и боковое просвечивание лазером, см. Материалы и Методы), что даёт представление о физических параметрах клетки (размер, округлость, гранулярность и т.д.), на основании чего клетки автоматически распределяются по определенным гейтам. Представлены данные пациента; гейты, соответствующие популяциям клеток, окантованы.

ми с нормальной массой тела и ожирением II или III степени статистически достоверны ($p < 0,001$). Относительное число лимфоцитов в ПЖТ уменьшается по мере прогрессирования ожирения, однако статистически недостоверно ($p > 0,05$).

Увеличение относительного числа предшественников адипоцитов можно характеризовать как тенденцию ($p < 0,05$), так как статистически достоверные различия показаны только для III степени ожирения по сравнению с нормальной массой тела ($p > 0,05$). Уменьшение относительного числа зрелых адипоцитов в ПЖТ по мере усиления ожирения также можно назвать тенденцией ($p > 0,05$).

Фенотип макрофагов определяли по экспрессии маркеров CD14, CD16, CD36, CD163. Большинство CD16⁻клеток экспрессировали маркер CD163. Макрофаги M1 представлены клетками CD14+CD16+CD36^{high}, макрофаги фенотипа M2 представлены клетками CD14+CD16⁻CD163⁺. Макрофаги из ПЖТ анализирова-

Таблица 1

Жировая масса тела (кг) по данным биоимпедансного анализа у пациенток с нормальной массой тела и ожирением перед проведением абдоминопластики

Индекс массы тела, кг/м ²	Число пациенток	Жировая масса тела, кг
Нормальный вес (<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

Таблица 2

Жировая масса тела (кг) по данным биоимпедансного анализа у 160 пациенток с ожирением I — III степени разного возраста перед абдоминопластикой

Возраст больных ожирением	Число пациенток	Жировая масса тела, кг
18—29 лет	n = 50	36,8 ± 4,1
30—45 лет	n = 68	42,0 ± 1,7
46—65 лет	n = 42	51,6 ± 1,3

ли на проточном цитометре в гейте, выставленном перед этим по маркерам моноцитов периферической крови, проценты субпопуляций макрофагов даны как часть от общего числа клеток в этом гейте, взятого за 100%. Процент M2 макрофагов составлял $42 \pm 4\%$, $48 \pm 5\%$ и $53 \pm 4\%$ соответственно в группах пациентов с жировой массой тела (ЖМТ) 36 кг, 42 кг и 51 кг (данные по ЖМТ в табл. 2) ($p < 0,05$ между % M2 макрофагов при ЖМТ 36 кг и 51 кг). Таким образом, субпопуляция M2 макрофагов в ПЖТ увеличивается по мере увеличения ЖМТ. Процент M1 макрофагов имел тенденцию к уменьшению ($p > 0,05$) ($39 \pm 7\%$, $36 \pm 8\%$, $34 \pm 0\%$ соответственно для ЖМТ 36 кг, 42 кг и 51 кг). С возрастом пациенток достоверно ($p < 0,05$) возрастало общее число CD14+ клеток в гейте моноцитов/макрофагов и составляло (от всех выделенных из ПЖТ клеток) $1,5 \pm 0,3\%$ для женщин 18–29 лет

($n = 50$), $2,8 \pm 0,7\%$ для женщин 30–45 лет ($n = 68$) и $6,7 \pm 1,2\%$ для женщин старше 46 лет ($n = 42$).

Представленные результаты указывают на достоверное ($p < 0,05$) увеличение числа макрофагов и нейтрофилов в образцах ПЖТ из операционного материала больных с ожирением по сравнению с пациентами нормального веса. Также имеется тенденция ($p > 0,05$) к увеличению относительного числа предшественников адипоцитов у больных ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

Экспрессия хемокинов, регулирующих моноциты, в популяции клеток ПЖТ

В настоящее время специфичными для моноцитов считаются хемокины CCL3L1, CCL4L1 и CCL6 семейства CC. Остальные хемокины этого семейства регулируют хе-

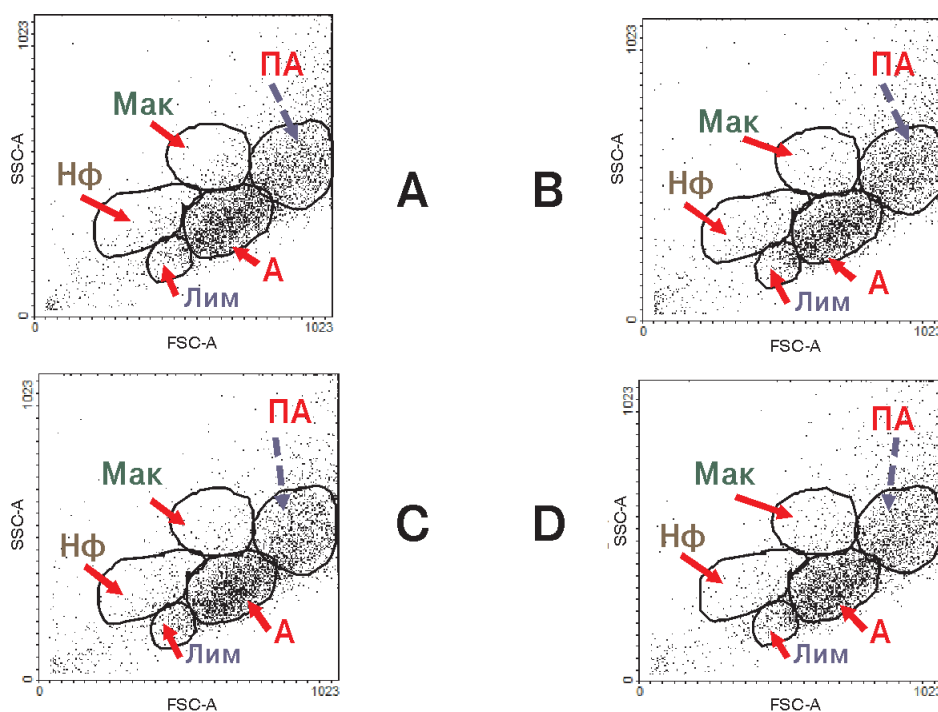


Рис. 2. Примеры распределения клеток, выделенных из образцов подкожно-жировой ткани пациентов во время проведения операций абдоминопластики.

Представлены данные проточной цитометрии клеток пациентов с нормальной массой тела (А), избыточным весом (В), ожирением I степени (С) и ожирением II степени (D). Предшественники адипоцитов (ПА), адипоциты (А), лимфоциты (Лим), нейтрофилы (Нф) и макрофаги (Мак) распределены по гейтам в зависимости от физических параметров клеток, проанализированных на каналах FSC-A/SSC-A (прямое и боковое просвечивании лазером, см. Материалы и Методы). Соотношение разных популяций клеток различается у пациентов с нормальной массой тела и ожирением.

Таблица 3

Данные проточной цитометрии по относительному содержанию основных популяций клеток, выделенных из подкожно-жировой ткани (ПЖТ) при абдоминопластике

Индекс массы тела (кг/м ²)	Процент основных популяций клеток, выделенных из ПЖТ*				
	Адипоциты	Предшественники адипоцитов	Лимфоциты	Макрофаги	Нейтрофилы
<24 (норма)	$64 \pm 3\%$	$19 \pm 3\%$	$4 \pm 2\%$	$2 \pm 1\%$	$1 \pm 5\%$
>25 [#]	$63 \pm 3\%$	$21 \pm 4\%$	$3 \pm 2\%$	$3 \pm 2\%$	$1 \pm 5\%$
>30 (I)	$62 \pm 3\%$	$22 \pm 5\%$	$3 \pm 2\%$	$5 \pm 3\%$	$4 \pm 4\%$
>35 (II)	$59 \pm 2\%$	$25 \pm 3\%$	$2 \pm 1\%$	$6 \pm 2\%$	$6 \pm 3\%$
>40 (III)	$56 \pm 4\%$	$26 \pm 2\%$	$2 \pm 1\%$	$7 \pm 2\%$	$6 \pm 2\%$

Примечание. * — процент популяций определяли как часть от всех выделенных из ПЖТ клеток, принятых за 100%; [#] — избыточный вес; обозначения в скобках I, II и III — степени ожирения.

мотаксис и активацию не только моноцитов, но и других клеток организма.

Представленные результаты (табл. 4) указывают на достоверное ($p < 0,05$) повышение экспрессии хемокинов CCL2, CCL3, CCL3L1, CCL18, CCL20 на клетках ПЖТ у больных ожирением I–III степени по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Хемокин CCL4 сопряжен с активностью моноцитов, активированных Т-лимфоцитов, НК клеток и дендритных клеток. Хемокин CCL5, кроме этих типов клеток, также распознаётся эозинофилами и базофилами. Для хемокинов CCL4 и CCL5 установлены достоверные различия в экспрессии на клетках ПЖТ у больных II и III степенями ожирения, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ($p < 0,05$). Это отражает изменение активности клеток локальной иммунной системы ПЖТ у больных с выраженным ожирением. Для хемокинов CCL4L1 и CCL6 достоверны только различия между показателями больных III степенью ожирения и пациентов с нормальной массой тела ($p < 0,05$).

Таким образом, экспрессия специфичных для моноцитов хемокинов достоверно увеличена на клетках ПЖТ при ожирении III степени, что отражает приток моноцитов в жировую ткань с последующей дифференцировкой в тканевые макрофаги и согласуется с нашими данными по увеличению процента макрофагов в ПЖТ больных с III степенью ожирения (табл. 3).

Экспрессия рецепторов хемокинов на клетках подкожно-жировой ткани

Рецептор CCR2 проводит сигнал хемокина CCL2 в клетки. Рецепторы CCR1 и CCR5 проводят сигналы специфичных для моноцитов хемокинов CCL3L1 и CCL4L1, а также хемокинов CCL3, CCL5, CCL8, которые взаимодействуют с другими клетками иммунной системы. Увеличение экспрессии рецепторов хемокинов на клетках способствует активации моноцитов, их миграции в жировую ткань и дальнейшей терминальной дифференцировке в макрофаги. Аккумуляция макрофагов в жировой ткани поддерживает высокий уровень секреции провоспалительных цитокинов и, соответственно, определенный уровень воспаления в жировой ткани.

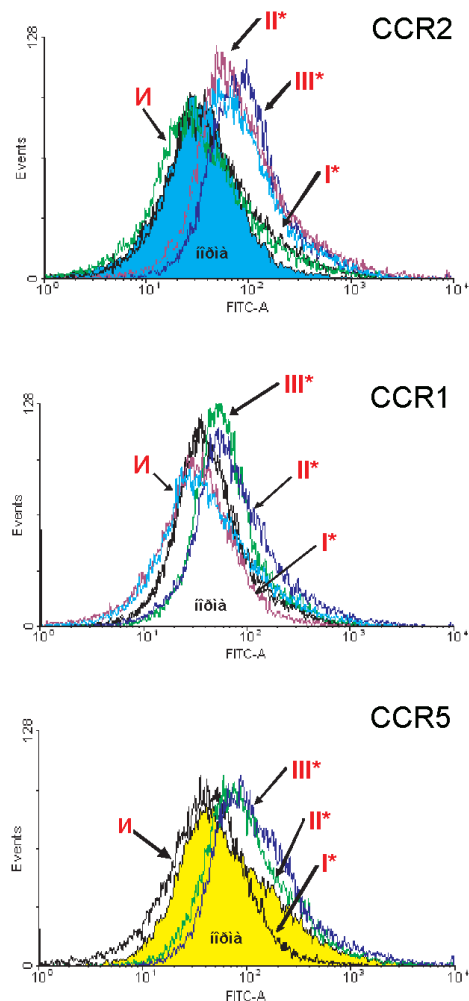


Рис. 3. Экспрессия рецепторов хемокинов на клетках подкожно-жировой ткани.

Данные проточной цитометрии. Гистограммы отражают интенсивность флуоресценции клеток, окрашенных антителами к рецепторам хемокинов CCR2, CCR1, CCR5. По оси абсцисс отложен логарифм интенсивности флуоресценции клеток на канале FL1-A (см. Материалы и Методы). Ось ординат соответствует проценту клеток, экспрессирующих данные рецепторы. I — гистограмма клеток пациента с избыточной массой тела, I*, II*, III* — степени ожирения, норма — гистограмма пациента с нормальной массой тела.

Таблица 4

Данные проточной цитометрии по интенсивности флуоресценции (в условных единицах, у.е.) хемокинов семейства CC в клетках, выделенных из подкожно-жировой ткани пациентов при абдоминопластике, в зависимости от индекса массы тела

Хемокины	Индекс массы тела (кг/м ²)				
	<24 (норма) (n = 70)	>25 [#] (n = 32)	>30 (I) (n = 40)	>35 (II) (n = 52)	>40 (III) (n = 68)
CCL2	82 ± 3 у.е.	86 ± 4 у.е.	141 ± 6 у.е.	201 ± 13 у.е.	232 ± 8 у.е.
CCL3	114 ± 6 у.е.	119 ± 7 у.е.	131 ± 5 у.е.	189 ± 7 у.е.	198 ± 11 у.е.
CCL3L1	104 ± 7 у.е.	116 ± 8 у.е.	141 ± 4 у.е.	149 ± 46 у.е.	152 ± 6 у.е.
CCL4L1	139 ± 4 у.е.	146 ± 3 у.е.	149 ± 5 у.е.	155 ± 7 у.е.	169 ± 6 у.е.
CCL4	67 ± 8 у.е.	70 ± 5 у.е.	84 ± 7 у.е.	133 ± 6 у.е.	181 ± 5 у.е.
CCL5	93 ± 4 у.е.	98 ± 4 у.е.	112 ± 9 у.е.	148 ± 8 у.е.	163 ± 5 у.е.
CCL6	34 ± 5 у.е.	36 ± 4 у.е.	41 ± 5 у.е.	53 ± 8 у.е.	56 ± 7 у.е.
CCL18	54 ± 2 у.е.	61 ± 3 у.е.	91 ± 3 у.е.	124 ± 4 у.е.	122 ± 6 у.е.
CCL20	109 ± 2 у.е.	116 ± 3 у.е.	144 ± 2 у.е.	171 ± 5 у.е.	236 ± 8 у.е.

Примечание. [#] — избыточный вес; в скобках I, II и III — степени ожирения.

Далее приведены примеры анализа экспрессии рецепторов хемокинов CCR1, CCR2 и CCR5 на клетках ПЖТ. Пики гистограмм, соответствующие интенсивности флуоресценции этих рецепторов, сдвинуты вправо по шкале абсцисс при ожирении по сравнению с клетками пациентов с нормальной массой тела, что отражает более высокий уровень экспрессии этих рецепторов (рис. 3).

Числовые значения экспрессии рецепторов хемокинов CCR1, CCR2 и CCR5 приведены в табл. 5. Увеличение процента клеток ПЖТ, экспрессирующих рецепторы CCR1, CCR2, CCR5, достоверно выше для ПЖТ больных II и III степенями ожирения по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ($p < 0,05$). Интенсивность флуоресценции (mean, в условных единицах) клеток, окрашенных mAb к указанным рецепторам, также достоверно выше на клетках больных с ожирением по сравнению с клетками пациентов с нормальным весом ($p < 0,05$). Наиболее выраженные различия в экспрессии показаны для рецептора CCR2, mean флуоресценции которого увеличивается с 32 ± 2 у.е. для клеток пациентов с нормальной массой тела до 114 ± 2 у.е. для клеток больных ожирением III степени ($p < 0,001$).

Таким образом, в нашей работе обнаружен более высокий уровень экспрессии рецепторов хемокинов CCR2, CCR1, CCR5, сопряженных с моноцитами, на клетках ПЖТ при ожирении по сравнению с клетками лиц с нормальной массой тела, что согласуется с нашими данными по экспрессии самих хемокинов, ассоциированных с моноцитами, а также с более высоким процентом тканевых макрофагов в ПЖТ у пациентов с ожирением по сравнению с ПЖТ у лиц с нормальной массой тела.

Обсуждение

Клеточный состав ПЖТ имеет непосредственное отношение к процессу заживления раны после операции [13]. С возрастом увеличивается масса жировой ткани тела (табл. 2), а также имеется тенденция к увеличению относительного числа предшественников адипоцитов (табл. 3), что указывает на активный рост адипоцитов в ПЖТ. Известно, что дифференцировка предшественников адипоцитов и самих адипоцитов более активна в ПЖТ по сравнению с висцеральной жировой тканью [14]. Зрелые адипоциты оказывают регуляторное влияние на межклеточные взаимодействия и метаболизм жировой ткани [15]. В частности, адипоциты секретируют хемокин CCL2

(более известен как MCP-1 — Monocyte Chemotactic Protein-1), который усиливает миграцию моноцитов в жировую ткань и аккумуляцию тканевых макрофагов [16]. Уровень мРНК CCL2 в адипоцитах жировой ткани повышается в три раза при ожирении по сравнению с нормальной массой тела [17]. Хотя ожирение связано с активацией экспрессии многих генов, но именно CCL2 влияет на функциональную активность макрофагов в жировой ткани [18]. В дополнение к привлечению моноцитов из циркуляции, зависящая от CCL2 локальная пролиферация макрофагов определяет развитие воспаления в жировой ткани при ожирении, так как CCL2 усиливает миграцию провоспалительных макрофагов в сайт воспаления. [19]. Мы показали, что уровень экспрессии хемокина CCL2 в клетках ПЖТ пациентов с III степенью ожирения в 3 раза выше ($p < 0,001$) по сравнению с показателями пациентов с нормальной массой тела (табл. 4).

Активность хемокина CCL2 реализуется путем связывания его с рецептором CCR2 на моноцитах/макрофагах [20]. Мы показали, что экспрессия рецептора CCR2 на клетках ПЖТ достоверно увеличивается по мере увеличения ИМТ ($p < 0,05$) (табл. 5). Помимо моноцитов, в жировую ткань также мигрируют нейтрофилы, причем их хемотаксические свойства повышаются при увеличении жировой массы тела [21]. По нашим данным, процент нейтрофилов в ПЖТ также увеличивается при прогрессировании ожирения (табл. 3). Это имеет прямое отношение к отдаленным результатам абдоминопластики, так как развитие инфекционных осложнений после операции связано с дисфункцией нейтрофилов и моноцитов [4, 21].

Хемокин CCL4 способствует увеличению проницаемости эндотелиального барьера и повышению адгезии моноцитов. Макрофаги регулируют проницаемость эндотелия сосудов за счет секреции хемокина CCL4 и активации его рецептора CCR5, сопряженного с сигнальными путями трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β , Transforming growth factor beta) [22]. Уровень экспрессии хемокина CCL4 в клетках ПЖТ у пациентов с III степенью ожирения достоверно повышен ($p < 0,05$), по сравнению с показателями пациентов с нормальной массой тела (табл. 4). Экспрессия рецептора CCR5 также повышается по мере прогрессирования ожирения (табл. 5). Это указывает на роль хемокина CCL4 и его рецептора CCR5 в изменениях клеточного состава ПЖТ при ожирении, а также в изменении ответа клеток ПЖТ на цитокины.

Таблица 5

Экспрессия рецепторов хемокинов на клетках подкожно-жировой ткани в зависимости от индекса массы тела. Данные проточной цитометрии

Рецепторы	Индекс массы тела (кг/м ²)				
	<24 (норма) (n = 70)	>25 [#] (n = 32)	>30 (I) (n = 40)	>35 (II) (n = 52)	>40 (III) (n = 68)
CCR1, %	12 ± 4%	13 ± 3%	18 ± 3%	25 ± 4%	31 ± 3%
CCR1, mean*	76 ± 2 у.е.	70 ± 3 у.е.	73 ± 3 у.е.	85 ± 2 у.е.	90 ± 2 у.е.
CCR2, %	32 ± 2%	38 ± 5%	40 ± 4%	43 ± 3%	45 ± 3%
CCR2, mean	32 ± 2 у.е.	31 ± 2 у.е.	83 ± 4 у.е.	94 ± 3 у.е.	114 ± 2 у.е.
CCR5, %	34 ± 2%	37 ± 3%	39 ± 5%	47 ± 4%	49 ± 5%
CCR5, mean	82 ± 3 у.е.	81 ± 3 у.е.	83 ± 5 у.е.	119 ± 2 у.е.	124 ± 3 у.е.

Примечание. * mean — интенсивность флуоресценции (в условных единицах); [#] — избыточный вес; в скобках I, II и III — степени ожирения.

Хемокин CCL18 экспрессируется макрофагами и является маркером нарушения метаболизма в жировой ткани [23]. Для хемокина CCL20 также показано участие в воспалительной реакции в тканях. Связывание CCL20 с его рецептором CCR6 на нейтрофилах активирует сигнальные пути провоспалительных цитокинов (в том числе IL-1 β), в которых вторичным мессенджером является ядерный фактор транскрипции NF-kB [24]. Согласно нашим данным, для хемокинов семейства CC показано достоверное ($p < 0,05$) повышение их экспрессии в клетках, выделенных из ПЖТ, при ожирении по сравнению с нормальной массой тела (табл. 4).

Заключение

Используя проточную цитометрию для анализа клеток, выделенных из образцов ПЖТ, полученных во время проведения операции абдоминопластики, мы показали увеличение экспрессии хемокинов семейства CC и их рецепторов на клетках ПЖТ. Наши результаты указывают на участие хемокинов в миграции моноцитов из периферической крови в ПЖТ с последующим накоплением в ней макрофагов, что достоверно более выражено при продвинутых степенях ожирения (II—III) по сравнению с нормальной массой тела. Аккумуляция макрофагов является причиной развития воспаления в ПЖТ, что может негативно отражаться на состоянии операционной раны и приводить к послеоперационным осложнениям, в том числе к удлинению сроков заживления операционной раны, заживлению раны вторичным натяжением и другим осложнениям.

Таким образом, мы установили новую мишень для терапевтического воздействия после проведения операции абдоминопластики — это хемокины и их рецепторы, уменьшая экспрессию которых можно корректировать воспалительный процесс в подкожно-жировой ткани в месте операционной раны.

Выводы

1. Установлено, что на клетках подкожно-жировой ткани, иссеченной из области операционной раны при проведении абдоминопластики, экспрессия хемокинов семейства CC достоверно повышена у пациентов с ожирением, что отражает функциональные особенности жировой ткани и может оказывать влияние на развитие осложнений после абдоминопластики;

2. Показана более выраженная экспрессия рецепторов хемокинов CCR2, CCR5 и CCR1 на клетках подкожно-жировой ткани пациентов с ожирением, что обеспечивает проведение сигналов от хемокинов и миграцию моноцитов в жировую ткань с последующей аккумуляцией макрофагов и развитием воспаления;

3. Экспрессия хемокинов, ассоциированных с моноцитами, а также их специфических рецепторов, может быть мишенью для терапевтического воздействия с целью предотвращения развития осложнений после абдоминопластики.

Список литературы

1. Ghnam W., Elrahawy A., Moghazy M. The effect of body mass index on outcome of abdominoplasty operations. *World J. Plast. Surg.*, 2016; 5(3): 244-251.
2. Bai Y., Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes. Rev.*, 2015; 16(2): 127-136.
3. Martins-Green M., Petreaca M., Wang L. Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing. *Adv. Wound Care*, 2013; 2: 327-347.
4. 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; Прил.1: 42-44.
5. 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; 17(17): 253-255.
6. Sugaya M. Chemokines and skin diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2015; 63(2): 109-115.
7. Gouwy M., Ruytinx P., Radice E., Claudi F., Van Raemdonck K., Bonecchi R., Locati M., Struyf S. CXCL4 and CXCL4L1 differentially affect monocyte survival and dendritic cell differentiation and phagocytosis. *PLoS One*, 2016; 11(11): e0166006.
8. Lopes A., Brandolini L., Aramini A., Bianchini G., Silva R., Zaperlon A., Verri W., Alves-Filho J., Cunha F., Teixeira M., Allegretti M., Cunha T. DF2755A, a novel non-competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, reduces inflammatory and post-operative pain. *Pharmacol. Res.*, 2016; 103: 69-79.
9. Hagman D., Kuzma J., Larson I., Foster-Schubert K., Kuan L., Cignarella A., Geamanu E., Makar K., Gottlieb J., Kratz M. Characterizing and quantifying leukocyte populations in human adipose tissue: impact of enzymatic tissue processing. *J. Immunol. Methods*, 2012; 386(1-2): 50-59.
10. Cho K., Morris D., Lumeng C. Flow cytometry analyses of adipose tissue macrophages. *Methods Enzymol.*, 2014; 537: 297-314.
11. Kralova Lesna I., Poledne R., Fronck J., Kralova A., Sekerkova A., Thieme F., Pitha J. Macrophage subsets in the adipose tissue could be modified by sex and the reproductive age of women. *Atherosclerosis*, 2015; 241(1): 255-258.
12. Kralova Lesna I., Kralova A., Cejkova S., Fronck J., Petras M., Sekerkova A., Thieme F., Janousek L., Poledne R. Characterization and comparison of adipose tissue macrophages from human subcutaneous, visceral and perivascular adipose tissue. *J. Transl. Med.*, 2016; 14(1): 208-215.
13. 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: 100.
14. Liu L., Craig C., Tolentino L., Choi O., Morton J., Rivas H., Cushman S., Engleman E., McLaughlin T. Adipose tissue macrophages impair preadipocyte differentiation in humans. *PLoS One*, 2017; 12(2): e0170728.
15. Bougaret L., Delort L., Billard H., Lequeux C., Goncalves-Mendes N., Mojallal A., Damour O., Vasson M., Caldefie-Chezet F. Supernatants of adipocytes from obese versus normal weight women and breast cancer cells: In vitro impact on angiogenesis. *J. Cell. Physiol.*, 2017; 232(7): 1808-1816.
16. Stabler T., Montell E., Verges J., Huebner J., Kraus V. Chondroitin sulfate inhibits monocyte chemoattractant protein-1 release from 3T3-L1 adipocytes: A new treatment opportunity for obesity-related inflammation? *Biomark. Insights.*, 2017; 12: 1-4.
17. Gesta S., Guntur K., Majumdar I., Akella S., Vishnudas V., Sarangarajan R., Narain N. Reduced expression of collagen VI alpha 3 (COL6A3) confers resistance to inflammation-induced MCP1 expression in adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*, 2016; 24(8): 1695-1703.
18. Dahlman I., Kaaman M., Olsson T. A unique role of monocyte chemoattractant protein-1 among chemokines in adipose tissue of obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 5834-5840.
19. Amano S., Cohen J., Vangala P., Tencerova M., Nicoloso S., Yawe J., Shen Y., Czech M., Aouadi M. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell. Metab.* 2014; 19(1): 162-171.
20. Czemplik M., Kulma A., Wang Y., Szopa J. Therapeutic strategies of plant-derived compounds for diabetes via regulation of monocyte chemoattractant protein-1. *Curr. Med. Chem.*, 2017; 24(14): 1453-1468.

21. 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; 14(4): 51-56.

22. Yang Y., Luo N., Ying R., Xie Y., Chen J., Wang X., Gu Z., Mai J., Liu W., Wu M., Chen Z., Fang Y., Zhang H., Zuo Z., Wang J., Chen Y. Macrophage-derived foam cells impair endothelial barrier function by inducing endothelial-mesenchymal transition via CCL-4. *Int. J. Mol. Med.*, 2017; 40(2): 558-568.

23. Eriksson Hogling D., Petrus P., Gao H., Backdahl J., Dahlman I., Laurencikiene J., Acosta J., Ehrlund A., Naslund E., Kulyte A., Mejhert N., Andersson D., Arner P., Ryden M. Adipose and circulating CCL18 levels associate with metabolic risk factors in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016; 101(11): 4021-4029.

24. Burke S., Karlstad M., Regal K., Sparer T., Lu D., Elks C., Grant R., Stephens J., Burk D., Collier J. CCL20 is elevated during obesity and differentially regulated by NF- κ B subunits in pancreatic β -cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015; 1849(6): 637-652.

References

1. Ghnam W., Elrahawy A., Moghazy M. The effect of body mass index on outcome of abdominoplasty operations. *World J. Plast. Surg.*, 2016; 5(3): 244-251.

2. Bai Y., Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes. Rev.*, 2015; 16(2): 127-136.

3. Martins-Green M., Petreaca M., Wang L. Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing. *Adv. Wound Care*, 2013; 2: 327-347.

4. Kопасов А.Е., Иванченко О.В., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Macrophage participation in the skin and subcutaneous fat tissue defense from fungi after abdominal surgery. *Immunopathology, Allergology, Infectology* (Russ.). 2017; S1: 42-44.

5. Kопасов А.Е., Иванченко О.В., Морозов С.Г. Abdominal skin contamination by the opportunistic pathogenic yeast as a risk factor for a development of the abdominoplasty post-operation complications. *Advances in Medical Mycology* (Russ.), 2017; 17(17): 253-255.

6. Sugaya M. Chemokines and skin diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* (Warsz), 2015; 63(2): 109-115.

7. Gouwy M., Ruytinx P., Radice E., Claudi F., Van Raemdonck K., Bonecchi R., Locati M., Struyf S. CXCL4 and CXCL4L1 differentially affect monocyte survival and dendritic cell differentiation and phagocytosis. *PLoS One*, 2016; 11(11): e0166006.

8. Lopes A., Brandolini L., Aramini A., Bianchini G., Silva R., Zaperlon A., Verri W., Alves-Filho J., Cunha F., Teixeira M., Allegretti M., Cunha T. DF2755A, a novel non-competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, reduces inflammatory and post-operative pain. *Pharmacol. Res.*, 2016; 103: 69-79.

9. Hagman D., Kuzma J., Larson I., Foster-Schubert K., Kuan L., Cignarella A., Geamanu E., Makar K., Gottlieb J., Kratz M. Characterizing and quantifying leukocyte populations in human adipose tissue: impact of enzymatic tissue processing. *J. Immunol. Methods*, 2012; 386(1-2): 50-59.

10. Cho K., Morris D., Lumeng C. Flow cytometry analyses of adipose tissue macrophages. *Methods Enzymol.*, 2014; 537: 297-314.

11. Kralova Lesna I., Poledne R., Fronck J., Kralova A., Sekerkova A., Thieme F., Pitha J. Macrophage subsets in the adipose tissue co-

uld be modified by sex and the reproductive age of women. *Atherosclerosis*, 2015; 241(1): 255-258.

12. Kralova Lesna I., Kralova A., Cejkova S., Fronck J., Petras M., Sekerkova A., Thieme F., Janousek L., Poledne R. Characterization and comparison of adipose tissue macrophages from human subcutaneous, visceral and perivascular adipose tissue. *J. Transl. Med.*, 2016; 14(1): 208-215.

13. Kопасов А.Е., Морозов С.Г. Abdominoplasty outcomes in women with the different degree of obesity: Association with the fat tissue cell metabolism. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* (Russ.), 2017; 1: 100.

14. Liu L., Craig C., Tolentino L., Choi O., Morton J., Rivas H., Cushman S., Engleman E., McLaughlin T. Adipose tissue macrophages impair preadipocyte differentiation in humans. *PLoS One*, 2017; 12(2): e0170728.

15. Bougaret L., Delort L., Billard H., Lequeux C., Goncalves-Mendes N., Mojallal A., Damour O., Vasson M., Caldefie-Chezet F. Supernatants of adipocytes from obese versus normal weight women and breast cancer cells: In vitro impact on angiogenesis. *J. Cell. Physiol.*, 2017; 232(7): 1808-1816.

16. Stabler T., Montell E., Verges J., Huebner J., Kraus V. Chondroitin sulfate inhibits monocyte chemoattractant protein-1 release from 3T3-L1 adipocytes: A new treatment opportunity for obesity-related inflammation? *Biomark. Insights.*, 2017; 12: 1-4.

17. Gesta S., Guntur K., Majumdar I., Akella S., Vishnudas V., Sarangarajan R., Narain N. Reduced expression of collagen VI alpha 3 (COL6A3) confers resistance to inflammation-induced MCP1 expression in adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*, 2016; 24(8): 1695-1703.

18. Dahlman I., Kaaman M., Olsson T. A unique role of monocyte chemoattractant protein-1 among chemokines in adipose tissue of obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 5834-5840.

19. Amano S., Cohen J., Vangala P., Tencerova M., Nicoloso S., Yawe J., Shen Y., Czech M., Aouadi M. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell. Metab.* 2014; 19(1): 162-171.

20. Czemplik M., Kulma A., Wang Y., Szopa J. Therapeutic strategies of plant-derived compounds for diabetes via regulation of monocyte chemoattractant protein-1. *Curr. Med. Chem.*, 2017; 24(14): 1453-1468.

21. Kопасов А.Е., Морозов С.Г. Comparison of chemotaxis properties and expression of neutrophil receptors in patients with obesity and normal weight after abdominoplasty operation. *Pathogenesis*. 2016; 14(4): 51-56.

22. Yang Y., Luo N., Ying R., Xie Y., Chen J., Wang X., Gu Z., Mai J., Liu W., Wu M., Chen Z., Fang Y., Zhang H., Zuo Z., Wang J., Chen Y. Macrophage-derived foam cells impair endothelial barrier function by inducing endothelial-mesenchymal transition via CCL-4. *Int. J. Mol. Med.*, 2017; 40(2): 558-568.

23. Eriksson Hogling D., Petrus P., Gao H., Backdahl J., Dahlman I., Laurencikiene J., Acosta J., Ehrlund A., Naslund E., Kulyte A., Mejhert N., Andersson D., Arner P., Ryden M. Adipose and circulating CCL18 levels associate with metabolic risk factors in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016; 101(11): 4021-4029.

24. Burke S., Karlstad M., Regal K., Sparer T., Lu D., Elks C., Grant R., Stephens J., Burk D., Collier J. CCL20 is elevated during obesity and differentially regulated by NF- κ B subunits in pancreatic β -cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015; 1849(6): 637-652.

Сведения об авторах

Копасов Андрей Евгеньевич — мл. научн. сотр., врач

Блохин Сергей Николаевич — доктор мед. наук, профессор, директор

Морозов Сергей Георгиевич — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор