

УДК: 616-056.52

## Сравнение хемотаксических свойств и экспрессии рецепторов нейтрофилов у пациентов с ожирением и нормальным весом после проведения абдоминальной пластики

Копасов А.Е., Морозов С.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,  
Москва, 125315, ул. Балтийская, 8

Пластические операции, в том числе абдоминопластика, проводятся с целью эстетической коррекции тела, поэтому наличие послеоперационных осложнений крайне нежелательно. Ожирение ( $BMI >30 \text{ кг/м}^2$ ) является фактором риска развития послеоперационных осложнений, что обусловлено активной ролью жировой ткани в воспалительном процессе, в котором существенную роль играют нейтрофилы. Целью данной работы было изучение активности нейтрофилов крови у пациентов с нормальным весом ( $n = 22$ ) и ожирением ( $n = 36$ ) после проведения абдоминопластики. **Методы.** Уровень маркеров воспаления в сыворотке крови определяли иммуноферментным анализом. Экспрессию рецепторов нейтрофилов, окрашенных мечеными флуоресцеинами антителами, анализировали на проточном цитометре. **Результаты.** Установлено, что после абдоминопластики в сыворотке крови пациентов с ожирением уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-34, TNF- $\alpha$  достоверно выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. У пациентов с ожирением выявлена достоверно более высокая экспрессия рецепторов CD66b, CD63, CD11b, CD85a, TLR-2, TNFR1, TNFR2, а также рецепторов хемокинов FPR1, FPR2 и CXCR2 на нейтрофилах, чем у пациентов с нормальной массой тела. **Выводы.** Обнаруженные изменения активности нейтрофилов крови у больных ожирением могут являться патофизиологической причиной развития воспалительных изменений в области операционного рубца, а также служить дополнительным фактором риска развития осложнений после проведенной абдоминопластики.

**Ключевые слова:** абдоминопластика, ожирение, нейтрофилы, маркеры воспаления.

**Для цитирования:** 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.

**Для корреспонденции:** Морозов Сергей Георгиевич, докт.мед.наук, профессор, член-корр. РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «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 21.08.2016

## Comparison of chemotaxis properties and expression of neutrophil receptor in patients with obesity and normal weight after abdominoplasty operation

Kopasov A.E., Morozov S.G.

Federal State Budgetary Scientific Institute «Scientific Institute of General Pathology and Pathophysiology»;  
Baltiyskaya str, 8, Moscow, 125315, Russian Federation

Abdominoplasty is performed with an aim of body aesthetic correction, therefore, the presence of postoperative complications is highly undesirable. Obesity ( $BMI >30 \text{ kg/m}^2$ ) is a risk factor for development of postoperative complications, due to the active role of adipose tissue in the inflammatory process, in which neutrophils play a significant role. **Aim** of our work was to study receptor expression of the blood neutrophils as well as the inflammatory cytokine levels in blood serum obtained from patients with normal weight ( $n = 22$ ) and obesity ( $n = 36$ ) after the abdominoplasty. **Methods.** The inflammatory marker level in the blood serum was determined by ELISA. The neutrophils were stained with fluoresceine-conjugated monoclonal antibodies and the receptor expression was analyzed by flow cytometry. **Results.** Performed abdominoplasty in persons with obesity determined the elevated serum level of proinflammatory cytokines IL-6, IL-34, TNF- $\alpha$  compared to patients with normal body weight. Patients with obesity had significantly higher expression of receptors CD66b, CD63, CD11b, CD85a, TLR-2, TNFR1, TNFR2, as well as chemokines receptors FPR1, FPR2 and CXCR2 on neutrophils compared to patients with normal body weight. **Conclusions.** The detected changes in the activity of blood neutrophils in obese patients may have the pathophysiological significance for the development of operating scar inflammation as well as serve as an additional risk factor for complications after abdominoplasty.

**Key words:** abdominoplasty, obesity, neutrophils, markers of inflammation.

**For citation:** Kopasov A.E., Morozov S.G. Comparison of chemotactic properties and receptor expression of receptors of neutrophils in patients with obesity and normal weight after carrying out abdominal plastic. *Patogenez*. 2016; 14(4): 51–56 (In Russian).

**For correspondence:** Morozov Sergey G., MD, professor, corresponding member. Russian Academy of Sciences, Director Federal State Budgetary Scientific Institute «Scientific institute of General Pathology and Pathophysiology», 8, ul. Baltijskaya, 125315, Moscow, Russian Federation, e-mail: biopharm@list.ru.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received** 21.08.2016

## Введение

В пластической хирургии необходимо минимизировать воспалительный процесс в области операционного рубца и получить гладкий контур кожи. Ожирение (повышение индекса массы тела (Body mass index — BMI) >30 кг/м<sup>2</sup>) ассоциировано с широким спектром хирургических осложнений и является фактором риска, отягчающим течение послеоперационного периода. Чем выше BMI на момент абдоминопластики, тем вероятнее риск развития послеоперационных осложнений, в том числе некроза кожи и подкожно-жировой клетчатки [1]. У пациентов с ожирением после традиционной абдоминопластики (180°) повышена частота формирования серомы (2,8%), инфекционных осложнений (4,2%), тромбоза глубоких вен (1,4%), некроза мягких тканей (4,2%), увеличивается период заживления операционной раны (5,6%) и чаще требуется повторная операция (18,1%) [2, 3]. После круговой липоабдоминопластики процент осложнений ещё выше: расхождение швов в 17%, некроз кожи — 4%, инфицирование шва — 5%, гематома — 3%, серома — 13%, неровный рубец — 12%, тромбоземболия — 3%, повторная операция в связи с осложнениями — 5% [4]. Инфекции и тромбоз вен в 2 раза чаще регистрируются после абдоминальной пластики у пациентов с ожирением по сравнению с лицами нормального веса [5]. Тучные пациенты чаще имеют госпитальные патологии (7,3% vs 3,9%) или серьезные осложнения (3,2% vs 0,9%) в течение первых 30 дней после операции [6].

У человека жировая ткань подразделяется на подкожную и висцеральную. Абдоминальное накопление жировой ткани сопряжено с риском развития метаболических осложнений [7]. Эндогенные липиды, секретируемые адипоцитами, могут выступать в роли адъювантов и повышать миграцию нейтрофилов и макрофагов в жировую ткань [8]. При значительной массе жировой ткани в ней регистрируется инфильтрация макрофагами и повышение уровня цитокинов и белков острой фазы [9]. Макрофаги секретируют провоспалительные цитокины, в том числе, фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-15. Между адипоцитами и клетками иммунной системы в жировой ткани имеется тесное взаимодействие. При ожирении клетки природного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги, тучные клетки, эозинофилы, NK клетки, MALT клетки и т.д.) и адаптивного иммунитета (основные популяции Т лимфоциты, регуляторные Т клетки, В клетки) играют роль в поддержании воспаления в жировой ткани, которое и является основной причиной развития осложнений после операций [10]. При ожирении масса висцеральной жировой ткани положительно коррелирует с абсолютным числом лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, а также с числом активированных нейтрофилов крови [11].

Любое повреждение тканей, включая оперативное вмешательство, влечет за собой активацию нейтрофилов, которые должны мигрировать через эндотелий в сайт инфекции и уничтожить патогены ферментами. В экспериментах на животных показано, что на травму реагируют 393 белка нейтрофилов, из них 190 белков повышают уровень транскрипции и биосинтеза; снижают активность 203 белка, участвующие в иммунном ответе, протеасомной деградации, реорганизации цитоскелета, апоптозе, миграции и хемотаксисе. Таким образом, в раннем периоде после хирургического вмешательства активность нейтрофилов в плане защиты от инфекции может быть значительно снижена [12].

При стрессе, вызванном травмой или хирургической операцией, в жировой ткани изменяется уровень цитокинов, что может привести к снижению антимикробной активности нейтрофилов [13]. С другой стороны, нарушение функциональной активности нейтрофилов, связанное со снижением хемотаксиса и экспрессии рецепторов, недостаточной активностью генерации супероксидного радикала при окислительном взрыве, повышает риск развития септического шока [14]. При системном воспалении дисфункция нейтрофилов может быть в результате их контакта со стафилококками после активации комплементом, в результате резко снижается экспрессия рецепторов для C5a компонента комплемента, что приводит к падению фагоцитарной активности [15]. Дисфункция нейтрофилов приводит к персистенции патогенов в тканях [16].

Избыточная активность нейтрофилов, как и пролонгирование времени их жизни, приводит к поддержанию воспалительной реакции в области операционного шва и к развитию осложнений в послеоперационном периоде. У пациентов с ожирением нейтрофилы имеют более длительный период жизни и снижение активности апоптоза, при этом фагоцитарная активность нейтрофилов, хемотаксис и генерация супероксида не были снижены [17]. Персистирующие нейтрофилы повышают риск развития тромбоза вен после операции. Если абсолютное число нейтрофилов  $\geq 9 \times 10^9/\text{л}$  регистрировалось в течение более 2 месяцев после операции, то частота развития венозной тромбоземболии возрастала в два раза по сравнению с частотой этой патологии при нормальном значении уровня нейтрофилов крови. Ещё более высокий уровень риска развития тромбоземболии был у пациентов, у которых абсолютное число нейтрофилов  $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$  [18].

Заживление раны, в том числе операционной, — это многофакторный процесс, требующий активации и миграции миелоидных клеток в зону повреждения. Миграция клеток в сайт инфекции зависит от хемотаксических пептидов, к которым относятся хемокины, факторы комплемента, некоторые белки острой фазы, N-формилпептиды бак-

терий и т.д. Экспрессия рецепторов хемокинов является клеточно-специфичной. Активация рецепторов хемокинов CXCR1/2 имеет отношение к развитию послеоперационного болевого синдрома. Его лиганд CXCL8 связывает рецептор и стимулирует хемотаксис нейтрофилов в сайт воспаления [19]. N-формилпептиды бактерий действуют через рецепторы FPR1 и FPR2, которые рассматриваются как ключевые регуляторы межклеточных взаимодействий в сайте воспаления [20]. Рецепторы FPR1 и FPR2 на нейтрофилах инициируют их хемотаксис в дерму в области раны [21].

В связи с тем, что нейтрофилы играют роль в патогенетических механизмах, обуславливающих осложнения после пластических операций, *целью данной работы* было сравнение активности нейтрофилов крови и тканей у пациентов с нормальным весом и ожирением при проведении абдоминопластики.

## Материалы и методы

### Пациенты

Для исследования отбирались мужчины в возрасте от 18 до 50 лет ( $n = 36$ ) со 2-й и более степенью ожирения (медиана ВМІ 38,3 (от 32,1 до 44,5)  $\text{кг}/\text{м}^2$ ), женщин исключали в связи с влиянием гормональных колебаний на активность нейтрофилов. В группу сравнения (контроль) входили мужчины в возрасте 18–40 лет ( $n = 22$ ) с ВМІ 19,8 (от 18,1 до 22,3)  $\text{кг}/\text{м}^2$ , которым абдоминопластика проведена по эстетическим показаниям (иссечение грубых рубцов после ранения, закрытие дефекта фасции при грыже и т.д.). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании и разрешение на анонимный отбор биологического материала. Протокол исследования был утвержден Ученым Советом института. Международные нормы работы с пациентами и их биологическим материалом были соблюдены. Оперативные вмешательства и отбор биологического материала проведены в Клинике эстетической хирургии. Абдоминальная пластика выполнялась как в традиционном объеме ( $180^\circ$ ), так и в пролонгированном ( $270^\circ$ ), для всех пациентов она проведена впервые. Все оперативные вмешательства соответствовали протоколу, принятому для данного типа операций. Критериями исключения из исследования было наличие сахарного диабета, любых хронических заболеваний, в том числе ХСН, ХОБЛ, ХПН и т.д. Онкологические заболевания были абсолютным критерием исключения пациента из обследования.

### Работа с сывороткой и клетками крови

Работа с кровью людей проводилась согласно международным правилам. Кровь брали однократно натощак утром на следующий день после операции из локтевой вены в пробирку с ЭДТА. Подсчет клеток крови проводили на гематологическом анализаторе Pentra Nexus HORIBA (Hogiba ABX SAS, Франция). Биохимические показатели определяли на анализаторе Fuji Dgi-Chem4000 (Fujifilm, Япония). Уровень воспалительных цитокинов в сыворотке крови измеряли с помощью коммерческих наборов для иммуноферментного анализа на автоматизированном комплексе Microlab FAME/ATplus2 (Hamilton Bonaduz AG., Швейцария).

Лейкоцитарную взвесь получали после обработки крови лизирующей жидкостью для удаления эритроцитов

(Becton Dickinson), клетки отмывали и переводили в среду 199. Экспрессия рецепторов нейтрофилов измерялась по интенсивности флуоресценции при окраске соответствующими антителами. В работе использовали методику, ранее описанную в литературе [22].

Клетки крови, окрашенные антителами, анализировали на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, USA) по программе SimulSet. 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 нейтрофилов, который устанавливали по экспрессии маркера CD66b. Интенсивность флуоресценции антител, меченных FITC, определяли на канале FL1-A, флуоресценцию фикоэритрина измеряли на канале FL2-A. В качестве негативного контроля регистрировалась флуоресценция  $F(ab')_2$  фрагментов иммуноглобулинов, меченных соответствующими флуоресцентными красителями. Далее анализировалась гистограмма, соответствующая 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 клеток.

Полученные авторами данные были статистически обработаны по программе ANOVA. Сравнение между двумя группами проводили по t-критерию Стьюдента, данные представлены как  $M \pm m$ . Для групп данных с малой выборкой применялся непараметрический метод множественного сравнения по критерию Ньюмена—Кейлса, где  $P_{0,05}$  дается как статистически значимое различие между группами.

## Результаты и обсуждение

### Клиническая характеристика больных

В табл. 1 представлены некоторые биохимические показатели пациентов с нормальным весом и ожирением, которые определялись одновременно с исследованием цитокинов и рецепторов нейтрофилов утром следующего дня после проведенной абдоминопластики. Достоверных различий по биохимическим показателям между двумя группами пациентов выявлено не было.

### Определение уровня маркеров воспаления в сыворотке крови

Маркерами сыворотки крови, которые отражают степень воспалительной реакции в жировой ткани, являются TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-34, прокальцитонин, MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), MIP1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1 alpha) и ряд других провоспалительных цитокинов. По нашим возможностям были проведены измерения IL-6, IL-8, IL-34, TNF- $\alpha$  и C-реактивного белка (СРБ) (табл.2).

На следующий день после проведения абдоминопластики были достоверно повышены сывороточные IL-6, IL-34 и TNF- $\alpha$  у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом. Повышение уровня TNF- $\alpha$ , IL-1b при ожирении связывают с системной воспалительной реакцией [23]. Секрция TNF- $\alpha$  и IL-6 в жировой ткани повышается в ответ на стресс [13]. IL-6 регулирует гомеостаз жировой ткани и поддерживает хроническое воспаление [24]. Повышение уровня IL-34 в сыво-

ротке крови также связано с системным воспалением, его секреция адипоцитами стимулируется TNF- $\alpha$  [25]. Наши данные согласуются с публикациями, в которых показано повышение уровня TNF- $\alpha$  и IL-6 в сыворотке крови в раннем послеоперационном периоде (в течение первых суток) [26]. Значение повышения TNF- $\alpha$  для хирургических больных определяется его способностью активировать NO-зависимые сигнальные пути в клетках эндотелия, что приводит к повышению уровня ROS и повреждению сосудистой стенки, а также является патофизиологическим основанием развития послеоперационных тромбозов [27].

Таким образом, в данном разделе работы показано достоверное различие между показателями провоспалительных цитокинов в сыворотке людей с нормальным весом и больными ожирением, которым проведена абдоминальная пластика.

#### Измерение экспрессии рецепторов нейтрофилов

Экспрессия рецепторов на плазматической мембране клетки и инициируемые связыванием лигандов сигнальные пути определяют функциональную активность нейтрофилов. Всего по данным разных авторов нейтрофилы экспрессируют около полутора сотен рецепторов. Целью

данного раздела работы было сравнение активационного статуса нейтрофилов при ожирении и нормальном весе у пациентов после абдоминопластики (табл. 3).

Известно, что нейтрофилы — это не однородная популяция клеток, а не менее трех субпопуляций: зрелые, незрелые и нейтрофилоподобные клетки [28]. Независимо от локализации и активации все нейтрофилы постоянно экспрессируют рецепторы CD66b, CD16 и CD11b. Зрелые нейтрофилы имеют активированный статус, определяемый по повышению экспрессии рецепторов CD11b, CD63, CD66b [29].

У пациентов с ожирением экспрессия рецепторов CD66b, CD63 и CD11b (по интенсивности флуоресценции) выше по сравнению с показателями лиц с нормальным весом ( $P < 0,05$ ). У пациентов с ожирением экспрессия рецептора CD85a повышена в два раза, что характеризует воспалительный фенотип нейтрофилов (табл. 3).

Изотип CD16b низкоаффинного III рецептора IgG (Fc $\gamma$ RIII) специфичен для нейтрофилов, его задача — это проведение сигналов фагоцитоза при связывании иммунных комплексов, поэтому экспрессия CD16b отражает фагоцитарную активность нейтрофилов. В нашем исследовании не было достоверного различия по экспрессии CD16b у лиц с нормальным весом и ожирением. По эксп-

Таблица 1

Биохимические показатели пациентов после абдоминопластики

Показатели	BMI* 19,8+1,7 кг/м <sup>2</sup> , (n = 22)	BMI* 38,3+4,1 кг/м <sup>2</sup> , (n = 36)	P < 0,05
Возраст, лет	35 ± 7	45 ± 8	—
Гемоглобин (мг/л)	153 ± 11	155 ± 12	—
Лейкоциты	6,91 ± 1,35	7,31 ± 1,27	—
Нейтрофилы, %	55,3 ± 7,7	59,4 ± 6,9	—
Лимфоциты, %	31,9 ± 7,3	30,2 ± 5,8	—
Эозинофилы, %	1,04 ± 0,23	0,93 ± 0,36	—
Базофилы, %	0,96 ± 0,36	0,89 ± 0,27	—
Моноциты, %	5,92 ± 1,28	8,40 ± 1,47	—
Общий белок, г/л	75 ± 5	78 ± 6	—
Альбумин, г/л	45 ± 3	47 ± 4	—
Креатинин, мг/л	9,18 ± 2,54	9,36 ± 3,84	—
Мочевая кислота, мг/л	59,73 ± 13,86	64,59 ± 12,91	—
Общий холестерин, мм/л	4,46 ± 0,79	4,99 ± 0,77	—
ЛПВП, мм/л	1,11 ± 0,37	0,79 ± 0,44	—
Триглицериды, мм/л	0,94 ± 0,32	1,0 ± 0,25	—
Глюкоза, мм/л	4,93 ± 0,35	5,31 ± 0,49	—
АСТ, МЕ/л	27,2 ± 6,9	30,1 ± 7,4	—
АЛТ, МЕ/л	21,8 ± 7,6	23,1 ± 8,4	—

Таблица 2

Маркеры воспаления в сыворотке крови пациентов после абдоминопластики

	BMI* 19,8+1,7 кг/м <sup>2</sup> , (n = 22)	BMI* 38,3+4,1 кг/м <sup>2</sup> , (n = 36)	P < 0,05
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, нанограмм/мл	0,11 ± 0,02	0,224 ± 0,05	+
TNF- $\alpha$ , пикограмм/мл	0,86 ± 0,11	1,16 ± 0,15	+
СРБ, микрограмм/мл	2,21 ± 0,53	2,60 ± 0,44	—

рессии рецептора CD31 (PECAM-1), участвующего в адгезии, хемотаксисе, и бактерицидной активности нейтрофилов, также не получено достоверных различий в зависимости от веса. Экспрессия рецепторов CD62L определяет взаимодействие нейтрофилов с клетками эндотелия; по нашим данным экспрессия CD62L имеет тенденцию к повышению у лиц с ожирением, однако статистически недостоверно (табл. 3).

Toll-like Receptor (TLR)-2 (CD282) распознает пептидогликаны Грам-негативных бактерий, липополисахарид бактерий. TLR-2 на нейтрофилах активирует сигнальные пути синтеза провоспалительных цитокинов. Экспрессия TLR-2 достоверно повышена у лиц с ожирением ( $P < 0,05$ ) после абдоминопластики. Провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  имеет несколько рецепторов, в частности, R1, R2, экспрессия которых достоверно повышена (по интенсивности флуоресценции) на плазматической мембране нейтрофилов больных ожирением по сравнению с лицами нормального веса после абдоминальной пластики (табл. 3).

Таким образом, ожирение ассоциировано с выраженной активацией нейтрофилов после абдоминопластики, что может являться причиной развития воспалительных изменений в области операционного рубца, а также служить дополнительным фактором риска развития известных послеоперационных осложнений.

#### Экспрессия рецепторов хемокинов на нейтрофилах крови

У больных ожирением по сравнению с пациентами нормального веса достоверно повышена экспрессия рецепторов fmlp FPR1, FPR2, а также рецептора хемокина CXCR2 на нейтрофилах крови после проведенной абдоминопластики (табл. 4).

Нейтрофилы мигрируют в инфицированные ткани под действием N-формил-пептида (N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine (fmlp) бактерий. Рецепторы fmlp (FPR1 и FPR2) на нейтрофилах инициируют сигнальные пути, регулирующие хемотаксис [30]. Под действием бактериального fmlp через эндотелий мигрируют только 34,4% нативных нейтрофилов, а после активации провоспалительными цитокинами (IL-6) только 15–22% нейтрофилов отвечают хемотаксисом на fmlp [31]. Рецептор хемокина CXCR2 активирует сигналы хемотаксиса в нейтрофилах и может работать синергично с рецепторами FPR1 и FPR2 [32].

Полученные нами данные указывают на достоверно более высокую хемотаксическую активность нейтрофилов крови больных с ожирением по сравнению с лицами нормального веса после проведенной абдоминопластики. Биологическим смыслом полученных результатов может быть повышенная персистенция нейтрофилов в области операционного рубца с последующим послеоперационными осложнениями.

Таблица 3

**Сравнение экспрессии рецепторов нейтрофилов у пациентов с нормальным весом и ожирением после абдоминопластики**

Рецепторы	BMI* 19,8+1,7 кг/м <sup>2</sup> , (n = 22)	BMI* 38,3+4,1 кг/м <sup>2</sup> , (n = 36)	P < 0,05
CD66b, mean**, у.е.	144 ± 32	215 ± 21	+
CD63, mean**, у.е.	111 ± 19	186 ± 15	+
CD11b, mean**, у.е.	103 ± 13	177 ± 11	+
CD16b, %	74 ± 8	83 ± 8	–
CD16b, mean**, у.е.	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**, у.е.	109 ± 7	124 ± 12	–
TNF-R1, mean**, у.е.	254 ± 13	297 ± 11	+
TNF-R2, mean**, у.е.	183 ± 10	226 ± 12	+

Примечание. \* BMI – индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup>; \*\* mean – интенсивность флуоресценции (в условных единицах).

Таблица 4

**Сравнение экспрессии рецепторов, отвечающих за хемотаксис нейтрофилов, у пациентов с нормальным весом и ожирением после абдоминопластики**

Рецепторы	BMI* 19,8+1,7 кг/м <sup>2</sup> (n = 22)	BMI* 38,3+4,1 кг/м <sup>2</sup> (n = 36)	P < 0,05
FPR1, %	33 ± 6	48 ± 7	+
FPR1, mean**, у.е.	244 ± 32	315 ± 21	+
FPR2, %	29 ± 4	41 ± 5	+
FPR2, mean**, у.е.	244 ± 32	315 ± 21	+
CXCR2, %	21 ± 4	32 ± 3	+
CXCR2, mean**, у.е.	104 ± 8	186 ± 11	+

Примечание. \* BMI – индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup>; \*\* mean – интенсивность флуоресценции (в условных единицах).

## Выводы

1. В сыворотке крови пациентов с ожирением достоверно повышен уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-34, TNF- $\alpha$  по сравнению с пациентами с нормальной массой тела после проведенной абдоминопластики.

2. У пациентов с ожирением выявлена достоверно более значимая активация нейтрофилов и повышение экспрессии рецепторов хемотаксиса по сравнению с пациентами нормального веса после проведенной абдоминопластики.

3. Установленные изменения активности нейтрофилов крови у больных ожирением могут являться патофизиологической причиной развития воспалительных изменений в области операционного рубца, а также служить дополнительным фактором риска развития известных послеоперационных осложнений.

## Список литературы

1. Chetta M., Aliu O., Tran B., Abdulghani M., Kidwell K., Moham A. Complications in body contouring stratified according to weight loss method. *Plast. Surg (Oakv)*. 2016; 24(2): 103-9.
2. Ghnnam W., Elrahawy A., Moghazy M. The effect of body mass index on outcome of abdominoplasty operations. *World J. Plast. Surg.* 2016; 5(3): 244-51.
3. Hamra S., Small K. Cosmetic body lift. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 137(2): 453-61.
4. Carloni R., Naudet F., Chaput B., de Runz A., Herlin C., Girard P. et al. Are there factors predictive of postoperative complications in circumferential contouring of the lower trunk? A Meta-Analysis. *Aesthet. Surg. J.* 2016; 36(10): 1143-54.
5. Gupta V., Winocour J., Rodriguez-Feo C., Bamba R., Shack R., Grotting J., Higdon K. Safety of aesthetic surgery in the overweight patient: Analysis of 127 961 Patients. *Aesthet. Surg. J.* 2016; 36(6): 718-29.
6. Sieffert M., Fox J., Abbott L., Johnson R. Obesity is associated with increased health care charges in patients undergoing outpatient plastic surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015; 135(5): 1396-04.
7. Dam V., Sikder T., Santosa S. From neutrophils to macrophages: differences in regional adipose tissue depots. *Obes. Rev.* 2016; 17(1): 1-17.
8. Tynan G., Hearnden C., Oleszycka E., Lyons C., Coutts G., O'Connell J. et al. Endogenous oils derived from human adipocytes are potent adjuvants that promote IL-1 $\alpha$ -dependent inflammation. *Diabetes.* 2014; 63(6): 2037-50.
9. Kursawe R., Dixit V., Scherer P., Santoro N., Narayan D., Gordillo R. et al. A role of the inflammasome in the low storage capacity of the abdominal subcutaneous adipose tissue in obese adolescents. *Diabetes.* 2016; 65(3): 610-18.
10. Apostolopoulos V., de Courten M., Stojanovska L., Blatch G., Tangelakis K., de Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60(1): 43-57.
11. Ryder E., Diez-Ewald M., Mosquera J., Fernandez E., Pedreanez A., Vargas R. et al. Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.* 2014; 8(4): 197-204.
12. Arshid S., Tahir M., Fontes B., de Souza Montero E., Castro M., Sidoli S. et al. High performance mass spectrometry based proteomics reveals enzyme and signaling pathway regulation in neutrophils during the early stage of surgical trauma. *Proteomics Clin. Appl.* 2017; 11(1-2): 78-84.
13. Diebel M., Diebel L., Liberati D. Gender dimorphism in adipose tissue response to stress conditions: A plausible mechanism to explain the conflicting data regarding trauma and obesity. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2016; 81(6): 1028-34.
14. Demaret J., Venet F., Friggeri A., Cazalis M., Plassais J., Jallades L. et al. Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 98(6): 1081-90.
15. Schmidt T., Brodesser A., Schnitzler N., Gruger T., Brandenburg K., Zinserling J., Zundorf J. CD66b overexpression and loss of C5a receptors as surface markers for Staphylococcus aureus — induced neutrophil dysfunction. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0132703.
16. Leliefeld P., Wessels C., Leenen L., Koenderman L., Pillay J. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation. *Crit. Care.* 2016; 20: 73-79.
17. Trottier M., Naaz A., Kacynski K., Yenumula P., Fraker P. Functional capacity of neutrophils from class III obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(5): 1057-65.
18. Kushnir M., Cohen H., Billett H. Persistent neutrophilia is a marker for an increased risk of venous thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; 42(4): 545-551.
19. Lopes A., Brandolini L., Aramini A., Bianchini G., Silva R., Zaperlon A. et al. DF2755A, a novel non-competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, reduces inflammatory and post-operative pain. *Pharmacol. Res.* 2016; 103: 69-79.
20. Dorward D., Lucas C., Chapman G., Haslett C., Dhaliwal K., Rossi A. The role of formylated peptides and formyl peptide receptor 1 in governing neutrophil function during acute inflammation. *Am. J. Pathol.* 2015; 185(5): 1172-84.
21. Liu M., Chen K., Yoshimura T., Liu Y., Gong W., Le Y. et al. Formylpeptide receptors mediate rapid neutrophil mobilization to accelerate wound healing. *PLoS One.* 2014; 9(6): e90613.
22. Kandalova O.V., Taratutina N.V., Martinova E.A. Spontaneous and ceramide-induced apoptosis in the skin cells obtained from patients with atopic dermatitis, eczema, and psoriasis, compared with donors. *Pathogenesis (in Russian)*, 2012, 10(4): 60-65.
23. Ryder E., Pedreanez A., Vargas R., Pena C., Fernandez E., Diez-Ewald M., Mosquera J. Increased proinflammatory markers and lipoperoxidation in obese individuals: Initial inflammatory events? *Diabetes Metab. Syndr.* 2015; 9(4): 280-6.
24. Cuzzzone D., Weitman E., Albano N., Ghanta S., Savetsky I., Gardener J. et al. IL-6 regulates adipose deposition and homeostasis in lymphedema. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306(10): H1426-34.
25. Chang E., Lee S., Song Y., Jang Y., Park H., Hong J. et al. IL-34 is associated with obesity, chronic inflammation, and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(7): E1263-71.
26. Teplan V., Senolt L., Hulejova H., Teplan V., Stollova M., Gurlich R. Early changes in serum visfatin after abdominal surgery: a new pro-inflammatory marker in diagnosis? *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015; 159(3): 489-96.
27. Virdis A., Duranti E., Rossi C., Dell'Agello U., Santini E., Anselmino M. et al. Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *Eur. Heart J.* 2015; 36(13): 784-94.
28. Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol. Rev.* 2016; 273(1): 48-60.
29. Lakschevitz F., Hassanpour S., Rubin A., Fine N., Sun C., Glogauer M. Identification of neutrophil surface marker changes in health and inflammation using high-throughput screening flow cytometry. *Exp. Cell. Res.* 2016; 342(2): 200-9.
30. Kretschmer D., Rautenberg M., Linke D., Peschel A. Peptide length and folding state govern the capacity of staphylococcal  $\beta$ -type phenol-soluble modulins to activate human formyl-peptide receptors 1 or 2. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 97(4): 689-697.
31. Kim D., Haynes C. On-chip evaluation of neutrophil activation and neutrophil-endothelial cell interaction during neutrophil chemotaxis. *Anal. Chem.* 2013; 85(22): 10787-96.
32. De Buck M., Berghmans N., Portner N., Vanbrabant L., Cockx M., Struyf S. et al. Serum amyloid A1 $\alpha$  induces paracrine IL-8/CXCL8 via TLR2 and directly synergizes with this chemokine via CXCR2 and formyl peptide receptor 2 to recruit neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 98(6): 1049-60.

## Сведения об авторах:

Морозов Сергей Георгиевич (Morozov S.G.) — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», e-mail: biopharm@list.ru.

Копасов Андрей Евгеньевич (Korason A.E.) — младший научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».