

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Морозов С.Г.¹, Копасов А.Е.^{1,2}

Киназа mTOR и ассоциированные с нею белки в клетках кожи, выделенных при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

125315, г. Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;

²ООО «Фрау Клиник 1»,

129110, г. Москва, Россия, Гиляровского ул., д. 55

Цель работы – измерение уровня белков, ассоциированных с сигнальными путями киназы mTOR (mTOR, Raptor, Rictor, 4E-BP1 p70-S6K1, AKT) в клетках кожи выделенных при операции абдоминопластики у пациенток с нормальной массой тела и ожирением. Основное значение исследования – установление участия сигнальных путей киназы mTOR в патогенетических процессах при ожирении и их роли в развитии послеоперационных осложнений при операции абдоминопластики.

Методика. Клетки кожи выделяли из операционного материала ферментативной обработкой, затем восстанавливали в полной среде, после чего проводили иммунотипирование маркеров рецепторов и внутриклеточных белков моноклональными антителами мечеными флуоресцентными красителями Интенсивность флуоресценции анализировали на проточном цитометре.

Результаты. Проведено сравнение уровня белков, связанных с сигнальными путями киназы mTOR, в выделенных после абдоминопластики клетках кожи при ожирении и нормальной массе тела. Было установлено повышение уровня белков, ассоциированных с киназой mTOR, в клетках кожи пациенток с ожирением. Показано при ожирении преимущественное участие первого комплекса mTORC1 в активации клеток. Установлено повышение активности вторичных мессенджеров киназы mTOR – фактора 4E-BP1 и рибосомальной киназы p70-S6K1, передающих сигналы на рибосомы для синтеза белка в фибробластах и кератиноцитах кожи пациенток с ожирением после абдоминопластики.

Заключение. Полученные данные отражают патогенетические особенности ожирения, что может иметь значение в развитии послеоперационных осложнений, наблюдаемых у пациенток с ожирением после абдоминопластики.

Ключевые слова: киназа mTOR; клетки кожи; абдоминопластика; ожирение; послеоперационные осложнения.

Для цитирования: Морозов С.Г., Копасов А.Е. Киназа mTOR и ассоциированные с нею белки в клетках кожи, выделенных при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3):40-46.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.40-46

Для корреспонденции: Морозов Сергей Георгиевич, e-mail: sergey_moroz@list.ru

Участие авторов: составление дизайна исследования, работа с литературой, статистическая обработка результатов, написание раздела статьи – Морозов С.Г.; получение клеток для анализа, обработка клинического материала, обработка клеток антителами, работа на проточном цитометре, написание разделов статьи – Копасов А.Е.; редактирование – Морозов С.Г. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.04.2020

Принята к печати 24.06.2020

Опубликована 21.08.2020

Morozov S.G.¹, Kopasov A.E.^{1,2}

The mTOR kinase and its associated proteins in skin cells isolated during abdominoplasty in patients with normal body weight and obesity

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia;

²Frau Klinik 1,

Gilyarovskogo Str. 55, Moscow 129110, Russia

Aim. To measure expression of kinase mTOR-associated proteins (mTOR, Raptor, Rictor, 4E-BP1 p70-S6K1, AKT) in skin cells isolated from patients with normal body weight and obesity after abdominoplasty. The importance of this study was in determining the role of mTOR kinase signaling pathways in the pathogenesis of obesity and obesity-associated complications after abdominal surgery.

Methods. Skin cells were isolated from surgical material by enzymic treatment, restored in a complete medium, and then stained with monoclonal antibodies to receptors and intracellular proteins. The fluorescence intensity was analyzed with a flow cytometer.

Results. Expression of proteins associated with mTOR kinase signaling pathways was compared in isolated skin cells from patients with obesity and normal body weight. Increased mTOR protein expression was found to be associated with obesity. The first mTORC1 complex primarily contributed to the activation of skin cells from obese patients after abdominoplasty. Activities of mTOR second messengers, 4E-BP1 kinase and ribosomal kinase p70-S6K1, which transmit signals to ribosomes for protein synthesis, were elevated in skin fibroblasts and keratinocytes of patients with obesity after abdominoplasty.

Conclusion. Results of this study delineated features of the pathogenesis of obesity that may be related with postoperative complications of abdominoplasty typical for obese patients.

Keywords: kinase mTOR; skin cells; abdominoplasty; obesity; postoperative complications.

For citation: Morozov S.G., Kopasov A.E. The mTOR kinase and its associated proteins in skin cells isolated during abdominoplasty in patients with normal body weight and obesity. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian journal)*. 2020; 64(3): 40-46. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.40-46

For correspondence: *Morozov Sergey Georgievich*, Prof. Dr. Director (Institute of General pathology & Pathophysiology), e-mail: sergey_moroz@list.ru

Contribution: research concept and design, work with literature, writing section of the article, statistical processing of results – Morozov S.G.; obtaining cells for analysis, processing clinical material, processing cells with antibodies, working on a flow cytometer, writing sections of the article – Kopasov A.E.

Approval of the final version of the article – all co-authors.

Acknowledgments. The study has no sponsorships.

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

Information about the authors:

Kopasov A.E., <https://orcid.org/0000-0003-0078-7483>

Morozov S.G., <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>

Received 06.04.2020

Accepted 24.06.2020

Published 21.08.2020

Введение

Киназа mTOR (mammalian Target of Rapamycin) обнаружена во всех известных типах клеток и имеет высокий процент гомологии. В настоящее время она считается ключевым регулятором процессов в клетках, так как сигналы от рецепторов на плазматической мембране пересекаются с сигнальными путями киназы mTOR и ассоциированы с основными функциями клетки, с её метаболизмом, обменом белка, дифференцировкой, пролиферацией, аутофагией, апоптозом и т.д. Сама киназа mTOR способна создавать индуцибельные комплексы, состоящие из нескольких белков, передающих сигналы на вторичные мессенджеры в зависимости от активации рецепторов ростовых факторов, аминокислот, инсулина, а также при появлении признаков стресса, гипоксии или других патологических состояний клетки [1], т. е., роль этих индуцибельных комплексов заключается в персонализации проведения сигнала на рибосомы, митохондрии, лизосомы и структурные элементы клетки. В цитозоле клеток млекопитающих киназа mTOR собирает 2 комплекса – mTORC1 и mTORC2; также известно, что она может образовывать комплексы на митохондриях и других органеллах. В mTORC1 основным сигнальным белком является Raptor (Regu-

latory Associated Protein of mTOR), который отвечает за субстратную специфичность и каталитическую активность всего комплекса mTORC1. В комплексе mTORC2 эту функцию выполняет белок Rictor (Raptor-Independent Companion of mTOR). Кроме того, оба комплекса имеют общую сигнализацию, координирующую их действия [2].

Сигнальные пути хемокинов в клетках кожи сопряжены с киназой mTOR, например, связывание хемокином CXCL12 его рецептора CXCR4 приводит к активации киназы mTOR [3]. Сигнальный путь CXCL12/CXCR4 повышает уровень фосфорилирования киназы mTOR, а также способствует эпителиально-мезенхимальному переходу клеток [4]. Хемокин CXCL12 также регулирует аутофагию и повышает уровень маркера аутофагии LC3II/I, что также является mTOR-зависимым процессом [5]. Аутофагия призвана адаптировать клетки к стрессу. В выделенных гипертрофированных зрелых адипоцитах повышено число аутофагосом, повышена экспрессия PERK и IRE1 и снижен уровень фосфорилирования eIF2 α , ATF4, CHOP и JNK. Ингибитор киназы mTOR рапамицин способствует ослаблению повреждающего действия стресса в адипоцитах [6].

В клетках кожи дифференцировка, пролиферация, активация, аутофагия и апоптоз зависят от активности киназы mTOR. Комплексы mTORC1 и mTORC2 регулируют морфогенез кожи и формирование эпидермального барьера [7]. В клетках эпителия mTORC1 регулирует процессы пролиферации, миграции и скорость заживления ран. В фибробластах кожи активация комплекса mTORC1 ускоряет их пролиферацию, секрецию белков внеклеточного матрикса (extracellular matrix, ECM), актина, коллагена и др., что приводит к образованию соединительной ткани. Сам процесс заживления ран требует участия множества ростовых факторов, цитокинов, хемокинов. Специфический ингибитор mTOR рапамицин препятствует фиброзным изменениям в коже [8].

Синтез хемокинов в кератиноцитах ускоряется под воздействием провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей альфа (TNF α) и интерферона гамма (IFN- γ) [9]. TNF α стимулирует секрецию хемокина CXCL8 кератиноцитами кожи через активацию сигнального пути киназы mTOR [10]. Связывание TNF α с его рецептором TNFR1 сопряжено с повышением активности хемокина CXCL1 и соответственно миграцией нейтрофилов в ткани, в том числе в жировую ткань [11]. Сигнальный путь mTORC1 регулирует продукцию провоспалительных цитокинов CCL5 и CXCL10 макрофагами, в том числе путем селективного контроля на уровне вторичного мессенджера киназы mTOR – 4E-BP1/2 (eIF4E-binding proteins 1 и 2). Дефицитные по 4E-BP1/2 макрофаги продуцируют более высокий уровень CCL5 и CXCL10 при стимуляции бактериальным липополисахаридом, что является хемоаттрактантом для активированных T-клеток [12].

Всё указанное выше важно для понимания процессов, происходящих в коже при проведении операции абдоминопластики, особенно при наличии ожирения. Ожирение обуславливает развитие стресса, воспаления, что приводит к дисфункции адипоцитов. Ранее было показано, что ожирение оказывает негативное влияние на продукцию клетками кожи и подкожно-жировой ткани провоспалительных цитокинов и хемокинов [13–17]. Воспаление в жировой ткани сопряжено с активацией сигнального пути киназы mTORC1. Рапамицин способствует развитию воспаления в жировой ткани, увеличению количества M1 макрофагов и активированных T-клеток, а также повышению уровня провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и MCP-1. Фармакологическое ингибирование mTORC1 индуцирует фосфорилирование NF- κ B p65 и спонтанную поляризацию макрофагов в M1-фенотип [18]. Ингибирование киназы mTOR нарушает поляризацию M2-макрофагов и повы-

шает поляризацию их в M1-фенотип, что отражается на воспалительных процессах в тканях [19].

Цель работы – определение уровня белков, ассоциированных с сигнальными путями киназы mTOR в клетках кожи, выделенных из операционного материала при проведении операции абдоминопластики у пациентов с нормальной массой тела и ожирением.

Методика

Контингент обследуемых. Биологический материал получен от 92 пациенток в возрасте 18–56 лет, которым в клинике пластической и эстетической хирургии ООО «Фрау Клиник 1» была проведена операция абдоминопластики. Исследование выполнено по международным правилам работы с биологическим материалом человека. Пациентки добровольно подписывали информированное согласие. Критерии исключения из исследования: острые вирусные и бактериальные инфекции, системные, аллергические, воспалительные и онкологические заболевания.

Перед операцией все пациентки проходили стандартное обследование, которое включало определение биохимических показателей крови. Работу с кровью проводили в сертифицированной лаборатории согласно ГОСТам и международным правилам работы с биологическим материалом. Кровь из локтевой вены брали натощак в вакуумные контейнеры. Подсчет клеток крови проводили на гематологическом анализаторе Pentra Nexus HORIBA (Horiba ABX SAS, Франция). Биохимические показатели определяли на анализаторе Fuji Dri-Chem4000 (Fujifilm, Япония) [16]. Кроме того, использовали метод биоимпедансного анализа для установления основных показателей метаболизма, что было подробно отражено в нашей предыдущей работе [17]. Степень ожирения оценивали согласно международным критериям по индексу массы тела (ИМТ) в кг/м².

При проведении операции абдоминопластики удаленные излишки кожи сначала промывали стерильным физиологическим раствором, сразу иссекали необходимый объем тканей и переносили в стерильную пробирку со средой RPMI-1640 с 15 % эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) и оставляли при температуре 4 °C до окончания операции. Затем в переносной холодильной камере материалы доставляли в лабораторию. Клетки кожи выделяли по методике, описанной ранее [17]. Для работы с клетками использовали среду RPMI-1640 (Flow) с 10мМ буфера Hepes (Sigma), 2мМ L-глутамин (Sigma) и ЭТС (Flow). Клетки отмывали в фосфатном буфере (PBS, Phosphate Buffered Saline, Sigma), затем к ним добавляли ЭДТА [10мМ] и буфер для удаления эритроцитов (Becton Dickinson,

США). Суспензию клеток отмывали дважды в полной среде RPMI-1640 с центрифугированием при 200 g. К осадку добавляли полную среду RPMI-1640 + 15% ЭТС, инкубировали при температуре 37 °С и 5% CO₂ 2 ч для восстановления клеток. Процент живых клеток определяли по окраске трипановым синим при световой микроскопии (обычно более 92% всех клеток) [17].

Для исследования экстраклеточных белков клетки отмывали в холодном PBS, доводили до концентрации $0,5 \times 10^6$ клеток в 50 мкл и проводили иммунотипирование моноклональными антителами (mAb), напрямую меченными флуоресцентными красителями, т. е. добавляли 20 мкл mAb, инкубировали при 4 °С 40 мин, затем отмывали, осадок фиксировали в 2% параформальдегиде на PBS с 5% азидом натрия. Для определения уровня внутриклеточных белков клетки вначале фиксировали в 2% параформальдегиде на PBS в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего отмывали в PBS, доводили до концентрации $0,5 \times 10^6$ клеток в 50 мкл и иммунотипировали по стандартной методике [16]. При определении фосфорилированных белков использовали соответствующие mAb к активированным клеткам. Фиксированные клетки иммунотипировали mAb, специфичными к киназе mTOR, Raptor, Rictor, 4E-BP1, p70-S6K1 и АКТ, напрямую меченными флуоресцентными красителями. После процедуры иммунотипирования клетки отмывали, снова фиксировали в 2% параформальдегиде на PBS и анализировали на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) по программе SimulSet. В каждом образце анализировалось 20 тыс. событий. 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 к внутреннему стандарту. В качестве негативного контроля регистрировали флуоресценцию F(ab')₂ фрагмента изотипспецифичных иммуноглобулинов, меченных соответствующим красителем без первичных mAb. Далее анализировали гистограмму, соответствующую распределению клеток на канале, по которой определяли процентное содержание антигенположительных клеток и интенсивность флуоресценции (mean) в условных единицах (у.е.), отражающую относительную плотность антигена на поверхности клетки или уровень включения флуоресцентной метки в клетку [16].

Результаты статистически обрабатывали по программе ANOVA. Сравнение между двумя группами проводили по критерию Стьюдента, данные представлены как $M \pm m$. Для анализа групп с малой выборкой использовали метод непараметрического анализа Нью-

мена–Кейлса. Статистически значимыми считали различия между группами при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Выделенные клетки кожи сначала анализировали по составу, для этого проводили первичный скрининг при прямом и боковом просвечивании лазером в системе координат на каналах FSC-A/SSC-A (Forward Scate Cells & Side Scate Cells). Получали примерно такое распределение клеток, как показано на **рис. 1**.

Далее в соответствующем гейте анализировали флуоресценцию рецепторов, специфичных для данных клеток. Затем на двух каналах FL1A и FL2A анализировали одновременно уровень рецепторов и внутриклеточных белков. Для определения процента клеток и интенсивности флуоресценции внутриклеточных белков клетки анализировали на одном из каналов в зависимости от использованного красителя. Пример гистограмм представлен на **рис. 2**.

В **табл. 1** представлены данные проточной цитометрии по интенсивности флуоресценции при иммунотипировании белков mTOR, Raptor, Rictor, 4E-BP1, рибосомальной киназы p70-S6K1 и киназы АКТ в суспензии клеток кожи, выделенных из операционного материала при абдоминопластике.

В данном исследовании установлено, что при ожирении в клетках кожи уровень белков Raptor и 4E-BP1 значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациенток с нормальной массой тела. Это указывает на повышение активности

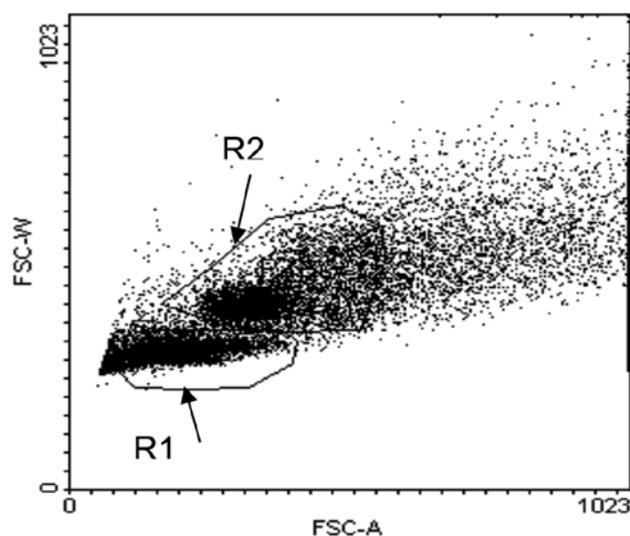


Рис. 1. Данные проточной цитометрии по выделению клеток кожи пациенток с абдоминопластикой.

Гейт R1 – кератиноциты, гейт R2 – фибробласты кожи.

первого сигнального комплекса киназы mTOR – mTORC1 при ожирении, тогда как уровень основного белка второго комплекса mTORC2 – Rictor не повышен ($p > 0,05$). Также повышен уровень 4E-BP1, который передает информацию от первого комплекса киназы mTOR на рибосомы и отвечает за трансляцию белка. Киназа АКТ может быть ассоциирована как с первым, так и со вторым комплексом mTOR, при этом для mTORC1 она является предшествующим мессенджером, а для mTORC2 – вторичным. Данные указывают на то, что особенности метаболического процесса в клетках кожи при ожирении отчасти опосредованы участием киназы АКТ.

Для того чтобы определить активацию сигнальных белков, клетки кожи иммунотипировали антителами к фосфорилированным белкам (p): (p)-mTOR, (p)-Raptor, (p)-Rictor, (p)-p70-S6K1, (p)-4E-BP1 и (p)-АКТ.

Как показывают данные **табл. 2**, уровень активированных белков (p)-mTOR, (p)-Raptor, (p)-p70-S6K1, (p)-4E-BP1 и (p)-АКТ статистически значимо повышен в клетках кожи пациентов с ожирением ($p < 0,05$). Это указывает на активность первого комплекса

mTORC1, активацию синтеза белка в клетках кожи при ожирении. Отдельно был определен уровень фосфорилированных белков в кератиноцитах (**табл. 3**) и в фибробластах кожи (**табл. 4**).

Представленные данные указывают на значительные различия в активности белков, ассоциированных с киназой mTOR, в кератиноцитах и фибробластах кожи. Тем не менее во всех типах клеток показано статистически значимое ($p < 0,05$) повышение активности этих белков у пациенток при ожирении по сравнению с таковыми с нормальной массой тела. Повышение уровня фосфорилированных белков указывает на их активацию. Таким образом, белки комплекса mTORC1 активированы и имеют отношение к целому ряду процессов, связанных с кератиноцитами и фибробластами кожи, в том числе к синтезу хемокинов, а также компонентов экстраклеточно матрикса (extracellular matrix, ECM), отвечающих за продукцию белков, участвующих в заживлении ран после операции. Поскольку при ожирении повышен процент осложнений, связанных с задержкой заживления операционной раны,

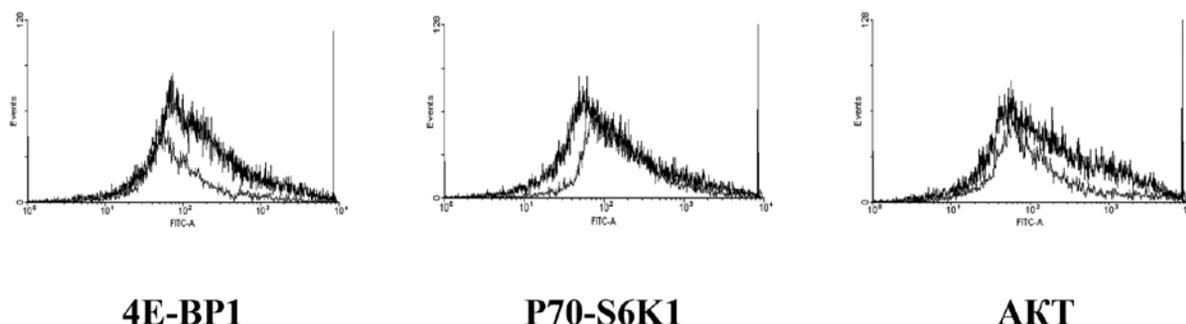


Рис. 2. Данные проточной цитометрии по содержанию внутриклеточных белков, ассоциированных с киназой mTOR, в клетках кожи пациентов после абдоминопластики.

Тонкая линия – гистограмма пациентки с нормальной массой тела, жирная линия – гистограмма пациентки с ожирением.

Таблица 1

Уровень белков, связанных с киназой mTOR (по интенсивности внутриклеточной флуоресценции (mean, у.е.) в суспензии клеток кожи, выделенных из операционного материала при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением (данные проточной цитометрии)

Белок	Интенсивность флуоресценции белков, у.е.		$p < 0,05$
	ИМТ 19,8+1,7 кг/м ² , (n = 46)	ИМТ 38,3+4,1 кг/м ² , (n = 46)	
Киназа mTOR	132 ± 5	138 ± 7	
Raptor	119 ± 3	130 ± 4	#
Rictor	124 ± 6	129 ± 5	
4E-BP1	80 ± 2	94 ± 3	#
p70-S6K1	99 ± 4	104 ± 3	
АКТ	85 ± 2	98 ± 2	#

Примечание. Интенсивность флуоресценции белков в условных единицах (mean, у.е.); # – $p < 0,05$ по сравнению с показателями у обследуемых с нормальной массой тела.

а также с частичным некротизированием операционного шва, можно говорить о том, что активация регуляторной киназы mTOR в фибробластах кожи имеет отношение к развитию осложнений после абдоминопластики.

Полученные данные отражают особенности метаболизма при ожирении, которые могут способствовать разви-

тию послеоперационных осложнений при абдоминопластике, что характерно для пациенток этой группы.

Выводы

1. Показано повышение уровня белков, ассоциированных с киназой mTOR, в клетках кожи пациенток с ожирением.

Таблица 2

Уровень фосфорилированных белков, ассоциированных с киназой mTOR (по интенсивности внутриклеточной флуоресценции), в клетках кожи, выделенных из операционного материала при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением (проточная цитометрия)

Белок	Интенсивность флуоресценции белков, у.е.		$p < 0,05$
	ИМТ 19,8+1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3+4,1 кг/м ² (n = 46)	
(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	#

Примечание. Интенсивность флуоресценции белков в условных единицах (mean, у.е.); *(p) – фосфорилированные белки; # $p < 0,05$ по сравнению с нормально массой тела.

Таблица 3

Уровень фосфорилированных белков, ассоциированных с киназой mTOR (по интенсивности внутриклеточной флуоресценции), в кератиноцитах кожи, выделенных из операционного материала при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением (проточная цитометрия)

Белок	Интенсивность флуоресценции белков, у.е.		$p < 0,05$
	ИМТ 19,8+1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3+4,1 кг/м ² (n = 46)	
(p)*-mTOR	102 ± 3	118 ± 4	#
(p)-Raptor	96 ± 4	112 ± 2	#
(p)-Rictor	76 ± 2	87 ± 4	#
(p)-4E-BP1	79 ± 3	92 ± 5	#
(p)- p70-S6K1	61 ± 4	77 ± 3	#
(p)-АКТ	75 ± 4	90 ± 4	#

Примечание. Интенсивность флуоресценции белков в условных единицах (mean, у.е.); *(p) – фосфорилированные белки; # $p < 0,05$ по сравнению с нормальной массой тела.

Таблица 4

Уровень фосфорилированных белков, ассоциированных с киназой mTOR (по интенсивности внутриклеточной флуоресценции), в фибробластах кожи, выделенных из операционного материала при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением (проточная цитометрия)

Белок	Интенсивность флуоресценции белков, у.е.		$p < 0,05$
	ИМТ 19,8+1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3+4,1 кг/м ² (n = 46)	
(p)*-mTOR	186 ± 5	251 ± 6	#
(p)-Raptor	161 ± 4	182 ± 4	#
(p)-Rictor	145 ± 5	160 ± 4	#
(p)-4E-BP1	172 ± 5	238 ± 5	#
(p)- p70-S6K1	161 ± 4	249 ± 5	#
(p)-АКТ	173 ± 6	237 ± 6	#

Примечание. Интенсивность флуоресценции белков в условных единицах (mean, у.е.); *(p) – фосфорилированные белки; $p < 0,05$ по сравнению с нормальной массой тела.

2. Показано преимущественное участие первого комплекса киназы mTOR – mTORC1 в активации клеток кожи при ожирении у пациенток с абдоминопластикой.

3. Установлено повышение активности вторичных мессенджеров киназы mTOR – фактора 4E-BP1 и рибосомальной киназы p70-S6K1, передающих сигналы на рибосомы для синтеза белка, в фибробластах и кератиноцитах кожи пациенток с ожирением.

Литература

(п.п. 1-12; 18; 19 см. References)

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; 1:100-1.
14. 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): 51-6.
15. 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: 253-5.
16. 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; Т. 1 (Приложение 1): 42-4.
17. 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): 70-8.

References

1. Morita M., Gravel S., Hulea L., Larsson O., Pollak M., St-Pierre J. et al. mTOR coordinates protein synthesis, mitochondrial activity and proliferation. *Cell Cycle*. 2015; 14(4): 473-80.
2. Linke M., Fritsch S., Sukhbaatar N., Hengstschläger M., Weichhart T. mTORC1 and mTORC2 as regulators of cell metabolism in immunity. *FEBS Lett*. 2017; 591(19): 3089-103.
3. Kim H., Sung J., Kim H., Ryu H., Cho Park H., Oh Y. et al. Expression and secretion of CXCL12 are enhanced in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMB Rep*. 2019; 52(7): 463-8.
4. Yang F., Takagaki Y., Yoshitomi Y., Ikeda T., Li J., Kitada M. et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 accelerates epithelial-mesenchymal transition and breast cancer metastasis via the CXCL12/ CXCR4/ mTOR axis. *Cancer Res*. 2019; 79(4): 735-46.
5. Gao D., Tang T., Zhu J., Tang Y., Sun H., Li S. CXCL12 has therapeutic value in facial nerve injury and promotes Schwann cells autophagy and migration via PI3K-AKT-mTOR signal pathway. *Int. J. Biol. Macromol*. 2019; 124: 460-8.

Сведения об авторах:

Морозов Сергей Георгиевич, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИОПП», зав. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии, e-mail: sergey_moroz@list.ru;

Копасов Андрей Евгеньевич, мл. науч. сотр., лаб. регуляции репаративных процессов ФГБНУ «НИИОПП»; врач ООО «Фрай Клиник 1», e-mail: deicidekopas@mail.ru

6. Yin J., Gu L., Wang Y., Fan N., Ma Y., Peng Y. Rapamycin improves palmitate-induced ER stress/ NFκB pathways associated with stimulating autophagy in adipocytes. *Mediators Inflamm*. 2015; 272313-21.
7. Ding X., Bloch W., Iden S., Rüegg M., Hall M., Leptin M. et al. mTORC1 and mTORC2 regulate skin morphogenesis and epidermal barrier formation. *Nat. Commun*. 2016; 7: 13226-31.
8. Hu X., Zhang H., Li X., Li Y., Chen Z. Activation of mTORC1 in fibroblasts accelerates wound healing and induces fibrosis in mice. *Wound Repair Regen*. 2020; 28(1): 6-15.
9. Kuo P., Zeng Z., Salim N., Mattarollo S., Wells J., Leggett G. The role of CXCR3 and its chemokine ligands in skin disease and cancer. *Front. Med*. 2018; 5: 271-6.
10. Patel A., Tsiloni I., Weng Z., Theoharides T. TNF stimulates IL-6, CXCL8 and VEGF secretion from human keratinocytes via activation of mTOR, inhibited by tetramethoxyluteolin. *Exp. Dermatol*. 2018; 27(2): 135-43.
11. Souza-Almeida G., D'Avila H., Almeida P., Luna-Gomes T., Liechocki S., Walzog B. et al. Leptin mediates *in vivo* neutrophil migration: involvement of tumor necrosis factor-alpha and CXCL1. *Front. Immunol*. 2018; 9: 111-7.
12. William M., Leroux L., Chaparro V., Graber T. Alain T., Jaramillo M. Translational repression of Ccl5 and Cxcl10 by 4E-BP1 and 4E-BP2 restrains the ability of mouse macrophages to induce migration of activated T cells. *Eur. J. Immunol*. 2019; 49(8): 1200-12.
13. Kopasov A.E., Morozov S.G. Long-term results of abdominoplasty in women with various degree of obesity and their relationship with the adipose tissue cell conditions. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*. 2017; 1: 100-1. (In Russian)
14. Kopasov A.E., Morozov S.G. Comparison of chemotactic properties and neutrophil receptor expression in obese and normal weight patients after abdominoplasty operation. *Patogenez*. 2016; 14(4): 51-6. (In Russian)
15. Kopasov A.E., Ivanchenko O.B., Morozov S.G. Abdominal area skin contamination by the opportunistic yeast is a risk factor for complications after abdominoplasty. *Uspekhi meditsinskoy mikologii*. 2017; 17: 253-5. (In Russian)
16. Kopasov A.E., Ivanchenko O.B., Blokhin S.N., Morozov S.G. Participation of macrophages in the skin and subcutaneous fat tissue protection from microscopic fungi after abdominoplasty. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2017; (Suppl.1): 42-4. (In Russian)
17. Kopasov A.E., Blokhin S.N., Morozov S.G. Monocyte-associated chemokine expression in cells from subcutaneous adipose tissue isolated from operation material of patients during abdominoplasty. *Patogenez*. 2017; 15(3): 70-8. (In Russian)
18. Paschoal V., Amano M., Belchior T., Magdalon J., Chimin P., Andrade M. et al. mTORC1 inhibition with rapamycin exacerbates adipose tissue inflammation in obese mice and dissociates macrophage phenotype from function. *Immunobiology*. 2017; 222(2): 261-71.
19. Kimura T., Nada S., Takegahara N., Okuno T., Nojima S., Kang S. et al. Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals. *Nat. Commun*. 2016; 7: 13130.