

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

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

Уровень хемокинов, продуцируемых кератиноцитами и фибробластами кожи, 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 – определение уровня хемокинов, ассоциированных с фибробластами и кератиноцитами, в клетках кожи, выделенных из операционного материала при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением.

Методика. Для исследования использовали фрагменты кожи пациенток с нормальной массой тела и ожирением. Степень ожирения оценивали по индексу массы тела (ИМТ) согласно международным критериям. ИМТ, принятый в исследовании за норму, составлял $19,8 \pm 1,7$ кг/м², для пациенток с ожирением – $38,3 \pm 4,1$ кг/м². Клетки выделяли путем ферментативной обработки коллагеназой II. Проводили иммунотипирование клеток моноклональными антителами меченными флуоресцентными красителями. Использовали антитела к хемокинам семейства CXCL (R&D systems) и CCL (Boeringer Ingelheim, Германия). Меченные флуоресцентными красителями иммунотипированные клетки анализировали на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) по программе SimulSet. Статистический анализ проводили по программе ANOVA.

Результаты. Были проанализированы хемокины семейства CCL и CXCL, секретируемые кератиноцитами и фибробластами кожи. Показано, что в коже пациенток с ожирением повышен процент клеток, экспрессирующих рецепторы CXCR3, CXCR4, CCR3, CCR10, регулирующие секрецию хемокинов кератиноцитами и фибробластами кожи. При ожирении в клетках кожи повышен уровень хемокинов CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL13, CCL24 и CCL27, имеющих отношение к развитию и поддержанию воспалительного процесса в коже, а уровень хемокинов CCL17, CCL22, CCL28 снижен, что указывает на нарушение хемокиновой и цитокиновой регуляции при ожирении и является основой для развития послеоперационных осложнений при абдоминопластике.

Заключение. Полученные данные указывают на нарушение хемокиновой регуляции при ожирении, что способствует развитию послеоперационных осложнений при абдоминопластике.

Ключевые слова: хемокины; абдоминопластика; ожирение; иммунотипирование; моноклональные антитела.

Для цитирования: Копасов А.Е., Волкова Е.Н., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Уровень хемокинов, продуцируемых кератиноцитами и фибробластами кожи, при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3): 47-53.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.47-53

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

Участие авторов: получение клеток для анализа, описание клинических данных, работа на проточном цитометре – Копасов А.Е.; написаны разделы статьи, статистическая обработка результатов – Волкова Е.Н.; написание статьи, анализ литературы – Блохин С.Н.; общее руководство исследованием, составление дизайна исследования – Морозов С.Г. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.05.2020

Принята к печати 24.06.2020

Опубликована 21.08.2020

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

Levels of keratinocyte- and fibroblast-derived chemokines in skin cells isolated from abdominoplasty surgical materials from patients with normal weight and obesity

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology,
8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russia;²Frau Klinik 1, Gilyarovskogo
Str. 55, Moscow 129110, Russia

The aim of the study was to compare chemokine expression in skin cells obtained from patients with normal body weight and obesity after abdominoplasty.

Methods. Obesity was determined by body weight index (normal, 19.8 ± 1.7 kg/m²; obesity, 38.3 ± 4.1 kg/m²). Only skin without subcutaneous fat was isolated from surgical material. The skin cells obtained from surgical material were stained with monoclonal antibodies to chemokines. Fluorescence of proteins and receptors was analyzed by flow cytometry. Statistical analysis was performed with ANOVA.

Results. Keratinocyte- and fibroblast-derived chemokines of the CCL and CXCL families were analyzed. Percentage of cells expressing CXCR3, CXCR4, CCR3, and CCR10 receptors (regulators of chemokine secretion by keratinocytes and skin fibroblasts) was increased in the skin of obese patients. Expression of the pro-inflammatory chemokines, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL13, CCL24, and CCL27, was increased in skin cells from obese patients. Obesity was associated with reduced expression of the chemokines CCL17, CCL22, and CCL28 in skin cells.

Conclusion. Chemokine regulation is disturbed in obesity, which may underlie the development of complications after abdominal surgery.

Keywords: chemokines; abdominoplasty; obesity; immunotyping; monoclonal antibodies.

For citation: Kopasov A.E., Volkova E.N., Blokhin S.N., Morozov S.G. Levels of keratinocyte- and fibroblast-derived chemokines in skin cells isolated from abdominoplasty surgical materials from patients with normal weight and obesity. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(3): 47-53. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.47-53

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

Contribution: obtaining cells for analysis, description of clinical data, work on a flow cytometer – Kopasov A.E.; spelling section of the article, statistical processing of the results – Volkova E.N.; writing an article, literature analysis – Blokhin S.N.; general leadership research, design study – Morozov S.G. Approval of the final version of the article – all co-authors.

Acknowledgment. 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 06.05.2020

Accepted 24.06.2020

Published 21.08.2020

Введение

Ранее была показана роль хемокинов в регуляции клеток крови и подкожно-жировой ткани при ожирении, а также в развитии осложнений после абдоминопластики [1-5]. Продолжением работы явилось определение уровня хемокинов в фибробластах и кератиноцитах кожи. Значение проведенных исследований – обоснование регуляторной функции хемокинов, определяющих межклеточные взаимодействия, процессы активации и дифференцировки клеток кожи. Это особенно актуально в клинике пластической хирургии, когда результатом проведенной операции должен быть практически невидимый операционный шов. Однако после проведенной абдоминопластики в ряде случаев регистрируются послеоперационные осложнения в виде отека, гематомы, частичного некротизирования шва, заживления раны вторичным натяжением, что связано с развитием воспаления в области операционной раны [6]. Воспаление опосредовано клетками иммунной системы, провоспалительными цитокинами и рядом хемокинов. Клетки кожи секретируют хемокины, участвующие в заживлении ран и имеющие отношение к формированию

рубцов на месте операционной раны, а также регулируют межклеточные взаимодействия и течение воспалительных процессов в коже.

Суперсемейство белков хемокинов ($M \sim 8-10$ кДа) подразделяется на 4 семейства (CC, CXC, XC и CX3C) в зависимости от структуры первых двух N-концевых цистеиновых последовательностей [7].

Кератиноциты продуцируют хемокины семейства CXC: CXCL1, CXCL2, CXCL9, CXCL10, CXCL14, CXCL8 [8], а также хемокины семейства CCL: CCL17, CCL20, CCL22, CCL24, CCL27, CCL28 [9]. Провоспалительные хемокины CXCL8 и CCL20 играют роль в повреждении кератиноцитов при растяжении кожи [8]. Хемокин CCL27 продуцируется кератиноцитами при воспалении и обуславливает хоуминг Т-клеток в кожу за счет взаимодействия CCL27 с рецепторами CCR10 на лимфоцитах [9]. Увеличение секреции CXCL8 кератиноцитами повышает хемотаксис нейтрофилов в рану, что может приводить к задержке ее заживления. Если заблокировать рецептор CXCR2 хемокина CXCL8, то заживление ран происходит нормально [10].

В процессе дифференцировки кератиноциты базального слоя мигрируют к роговому слою эпидермиса. В базальном слое активацию и дифференцировку кератиноцитов контролируют клетки иммунной системы за счет цитокинов и хемокинов. Инфильтрирующие кожу лимфоциты экспрессируют рецепторы CXCR3, которые распознают хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11, они нарушают пролиферацию кератиноцитов и их дифференцировку в корнеоциты [11]. Преактивированные CD8⁺ Т-клетки индуцируют синтез и секрецию хемокинов CXCL9 и CXCL10 кератиноцитами, поддерживают синтез CXCL1, CXCL5 и CCL20. Кератиноциты могут подавлять синтез хемокинов CCL3 и CCL4 в преактивированных CD8⁺ Т-клетках [12]. Синтез хемокинов кератиноцитами амплифицируется провоспалительными факторами – интерфероном гамма (IFN- γ) и фактором некроза опухолей альфа (TNF- α) [13]. Под воздействием IFN- γ инфильтрирующие Т-лимфоциты индуцируют синтез CXCL9 и CXCL10 в кератиноцитах, что в свою очередь способствует миграции Т-клеток в кожу [11].

CXCL14 участвует в поддержании локального иммунного ответа в коже и слизистых, он взаимодействует с гликозаминогликанами экстраклеточного матрикса (ECM), гиалуроновой кислотой, хондроитинсульфатом и др. [14]. CXCL14 способствуют привлечению CD14⁺CD207⁺CCR6⁺ моноцитов в кожу, где они могут дифференцироваться в эпидермальные клетки Лангерганса. С возрастом секреция хемокина CXCL14 кератиноцитами снижается [15]. CXCL14 работает как хемоаттрактант для активированных макрофагов, незрелых дендритных клеток и NK-клеток, а также оказывает ингибиторный эффект на сигнальный путь CXCL12/CXCR4, который обеспечивает поддержание Th1-зависимого иммунного ответа в коже. Рецептор CXCR4 принимает участие в развитии фиброза кожи [16]. Снижение экспрессии CXCL14 способствует поддержанию поляризации иммунного ответа в сторону Th2, а также нарушает васкуляризацию в коже [17].

Фибробласты дермы продуцируют провоспалительные хемокины CCL20, CCL24, CCL27, CXCL8, CXCL13, которые регулируют процессы активации и имеют отношение к развитию фиброза тканей [18]. Взаимодействие хемокина CCL24 с рецептором CCR3 инициирует сигнальный путь, приводящий к развитию фиброза кожи [19]. CCL24 продуцируется также клетками эндотелия. Повышение уровня CXCL13 в плазме крови положительно коррелирует с развитием воспалительного процесса кожи [20]. CXCL13 также секретируется макрофагами и клетками эндотелия мел-

ких сосудов кожи, он регулирует активность В-клеток, фолликулярных Т-клеток, регуляторных Т-клеток и Th17.

Ускоренному заживлению ран способствует отложение белков внеклеточного матрикса (extracellular matrix, ECM) и реэпителизация раны, что обеспечивается высоким уровнем хемокинов CCL17 и CCL22 в коже, продуцируемых поляризованными М2-макрофагами [21]. Заживление ран также регулирует сигнальный путь CCL28/CCR10. Снижение уровня CCL28 ассоциировано с ускорением заживления ран, так как прерывается активирование этим хемокином рецепторов CCR10 и их взаимодействие с эндотелиальной NO-синтазой [22].

У пациентов с ожирением чаще регистрируются осложнения после абдоминопластики, что обусловлено, в частности, влиянием хемокинов на приток клеток, поддерживающих воспаление в области операционной раны [23]. Ожирение увеличивает сроки заживления ран, является одной из причин заживления ран вторичным натяжением и приводит к формированию нежелательных рубцов в месте операции.

Цель работы – определение уровня хемокинов, ассоциированных с фибробластами и кератиноцитами, в клетках кожи, изолированных из операционного материала при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением.

Методика

Контингент обследуемых. В клинике пластической и эстетической хирургии «Фрау Клиник 1» были прооперированы 92 женщины (18–56 лет) по поводу коррекции формы живота. Работа выполнена по международным правилам работы с биологическим материалом людей. Пациентки добровольно участвовали в исследовании и подписывали форму информированного согласия. Критериями исключения из исследования были острые вирусные и бактериальные инфекции, системные, аллергические, воспалительные и онкологические заболевания.

Методом биоимпедансного анализа (БИА) количественно оценивали жировую и безжировую массу тела, процентное содержание жира, активную клеточную массу, уровень основного обмена, количество внеклеточной, внутриклеточной и общей жидкости 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. В программу вносили антропометрические данные, пол и возраст пациентки. Степень ожирения оценивали по индексу массы тела (ИМТ, кг/м²) согласно международным критериям. ИМТ, принятый в исследовании за норму, составлял $19,8 \pm 1,7$ кг/м², для пациенток с ожирением – $38,3 \pm 4,1$ кг/м².

Работу с кровью проводили в сертифицированной лаборатории согласно ГОСТам и международным правилам работы с биологическим материалом человека. Протокол исследования одобрен этической комиссией института. Кровь из локтевой вены брали натощак в вакуум-контейнеры (с гепарином, ЭДТА или без реактивов в зависимости от цели). Подсчет клеток крови проводили на гематологическом анализаторе Pentra Nexus HORIBA (Horiba ABX SAS, Франция). Биохимические параметры определяли на анализаторе Fuji Dri-Chem4000 (Fujifilm, Япония) [4].

При проведении операции абдоминопластики удаленные участки кожи промывали стерильным физиологическим раствором, иссекали необходимый объем тканей и переносили в стерильную пробирку со средой RPMI-1640 с 15% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) и оставляли при температуре 4 °С до окончания операции. При подготовке материала к исследованию удаляли подкожный жир и другие мягкие ткани. 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). Клетки выделяли путем ферментативной обработки коллагеназой II (Sigma-Aldrich) в конечной концентрации [0,5мг/мл] при 37 °С и 5% CO₂ в течение 40 мин при непрерывном мягком перемешивании на шейкере. Затем к клеткам добавляли ЭДТА [10мМ] и лизирующий буфер для эритроцитов (Becton Dickinson, США). Суспензию клеток отмывали дважды в полной среде RPMI-1640 центрифугированием при 200 g. К осадку добавляли полную среду RPMI-1640 и 15% ЭТС, инкубировали при 37 °С и 5% CO₂ в течение 2 ч для восстановления клеток. Процент живых клеток определяли по окраске трипановым синим, обычно их количество превышало 92% всего количества выделенных клеток [5].

Проводили иммунотипирование клеток моноклональными антителами (mAb), мечеными флуоресцентными красителями. Использовали mAb к хемокинам CXCL (R&D systems), хемокинам CCL (Boehringer Ingelheim, Германия). Клетки отмывали в PBS, довели до концентрации $0,5 \times 10^6$ клеток в 50 мкл, добавляли 20 мкл mAb, инкубировали при 4 °С 40 мин.

Клетки трижды отмывали, осадок фиксировали в 2% параформальдегиде на PBS с 5% азидом натрия. Меченные флуоресцентными красителями иммунотипированные клетки анализировали на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) 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 тыс. событий на гейт одной популяции клеток, которой устанавливали автоматически по программе или по уровню 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 к внутреннему стандарту. В качестве негативного контроля регистрировали флуоресценцию F(ab')₂ фрагментов изотипспецифичных иммуноглобулинов, меченных соответствующим красителем без первичных mAb. Анализировали гистограмму, соответствующую распределению клеток на канале, по которой определяли процентное содержание антигенположительных клеток и интенсивность флуоресценции в условных единицах (mean), что отражало относительную плотность антигена на поверхности клетки или уровень включения флуоресцентной метки в клетку [4].

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

Результаты исследования

Данные по уровню плотности поверхностных рецепторов хемокинов на клетках кожи представлены в табл. 1.

CXCR3 являются рецепторами для хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11 [11]. Показано статистически значимое ($p < 0,05$) повышение экспрессии рецепторов CXCR3 в клетках кожи при ожирении.

Рецепторы CCR3 и CXCR4, экспрессируемые на лимфоцитах, инициируют сигнальные пути, принимающие участие в развитии фиброза кожи [16, 19]. В среднем при ожирении не было значимого повышения уровня этих рецепторов, однако при персонализированном анализе результатов установлено, что у 5% пациенток с ожирением плотность этих рецепторов превышал норму в 2 раза.

По нашим данным, экспрессия рецепторов CCR10 существенно ($p < 0,05$) повышена при ожирении. Это согласуется с данными авторов, показавших, что CCR10 связывают хемокины, участвующие в воспалении кожи [9].

В табл. 2 приведены результаты оценки уровня хемокинов семейства CXCL, секретируемых клетками кожи. Уровни хемокинов CXCL8, CXCL9, CXCL10 в клетках кожи статистически значимо повышены у пациенток с ожирением по сравнению с показателями обследуемых с нормальной массой тела. Известно, что секреция указанных хемокинов стимулируется провоспалительными цитокинами, что прямо указывает на их участие в процессе воспаления кожи [13, 18] и объясняет их повышение при ожирении.

Уровень хемокина CXCL13 в клетках кожи при ожирении также значимо повышен, что согласуется с представлением об его участии в процессах воспа-

ления кожи [20]. В связи с этим вполне вероятно роль этого хемокина в патогенезе послеоперационных осложнений, наблюдаемых при абдоминопластике у пациенток с ожирением.

Уровень хемокина CXCL14 снижен при ожирении, хотя и статистически незначимо. Из данных литературы известно, что этот хемокин может играть роль в нарушении васкуляризации кожи [17], что также может иметь отношение к развитию осложнений после абдоминопластики у пациенток с ожирением (табл. 2)

Уровень хемокинов CCL17, CCL22 и CCL28 в клетках кожи несколько снижен при ожирении (табл. 3), что указывает на возможное наличие проблем с эпителизацией операционной раны у пациенток с ожирением, так как эти хемокины участвуют в процессах реэпителизации раны [21, 22]. По нашим данным, экспрессия провоспалительных хемокинов CCL24, CCL27 существенно ($p < 0,05$) повышена при ожирении. Это

Таблица 1

Экспрессия рецепторов хемокинов (в %), сопряженных с клетками кожи, у обследуемых с нормальной массой тела и пациенток с ожирением после абдоминопластики (проточная цитометрия)

Рецептор	ИМТ 19,8+1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3+4,1 кг/м ² (n = 46)	p < 0,05
CXCR3	32 ± 3	56 ± 4	+
CXCR4	19 ± 1	22 ± 3	
CCR3	27 ± 2	29 ± 3	
CCR10	25 ± 3	44 ± 2	+

Примечание. Экспрессия рецепторов хемокинов в процентах.

Таблица 2

Внутриклеточная флуоресценция хемокинов семейства CXCL в клетках кожи, выделенных при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением (проточная цитометрия)

Хемокин, mean*, у.е.	ИМТ 19,8+1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3+4,1 кг/м ² (n = 46)	p < 0,05
CXCL8.	81 ± 4	142 ± 5	+
CXCL9	79 ± 4	136 ± 5	+
CXCL10	62 ± 5	113 ± 3	+
CXCL13	84 ± 4	139 ± 6	+
CXCL14	109 ± 5	101 ± 5	

Примечание. Здесь и в табл. 3 *mean – интенсивность флуоресценции (в условных единицах – у.е.).

Таблица 3

Внутриклеточная флуоресценция хемокинов семейства CCL в клетках кожи, выделенных при абдоминопластике у пациенток с нормальной массой тела и ожирением (проточная цитометрия)

Хемокин, mean*, у.е.	ИМТ 19,8+1,7 кг/м ² (n = 46)	ИМТ 38,3+4,1 кг/м ² (n = 46)	p < 0,05
CCL17	101 ± 3	92 ± 2	+
CCL22	106 ± 4	90 ± 5	+
CCL24	79 ± 3	123 ± 4	+
CCL27	84 ± 3	118 ± 3	+
CCL28	102 ± 5	87 ± 5	+

согласуется с данными литературы по их участию в миграции Т-клеток в кожу [9]. Хемокины CCL24 и CCL27 также регулируют процессы активации фибробластов и имеют отношение к развитию фиброза кожи [18, 19].

Обсуждение

По данным литературы известно, что у пациентов с ожирением после операции абдоминопластики повышен процент осложнений по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела. Повышается частота формирования серомы, некроза мягких тканей, увеличивается период заживления операционной раны [24, 25]. После круговой липоабдоминопластики процент осложнений еще выше [26, 27]. Нашими работами показано, что ожирение сопровождается нарушением секреции хемокинов клетками иммунной системы [1–5]. В данной работе мы проанализировали уровень хемокинов, секретируемых кератиноцитами и фибробластами кожи. Было установлено различие в уровне этих хемокинов у пациенток с ожирением по сравнению с пациентками с нормальной массой тела.

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

Выводы

1. В коже пациенток с ожирением повышен процент клеток экспрессирующих рецепторы CXCR3, CXCR4, CCR3, CCR10, регулирующих секрецию хемокинов кератиноцитами и фибробластами кожи.

2. В клетках кожи пациенток с ожирением повышен уровень хемокинов CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL13, имеющих отношение к развитию и поддержанию воспалительного процесса в коже.

3. У пациенток с ожирением снижен уровень хемокинов CCL17, CCL22, CCL28 и повышен уровень хемокинов CCL24 и CCL27 в клетках кожи, что указывает на нарушение хемокиновой и цитокиновой регуляции при ожирении и является основой для развития послеоперационных осложнений при абдоминопластике.

Литература

(п.п. 6-27 см. References)

1. 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.

2. 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.

3. 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; 1 (Приложение 1): 42-4.

4. 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.

5. Копасов А.Е., Блохин С.Н., Морозов С.Г. Экспрессия хемокинов, ассоциированных с моноцитами, в клетках подкожно-жировой ткани, выделенных из операционного материала больных при проведении абдоминопластики. *Патогенез*. 2017; 15(3): 70-8.

References

1. 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)

2. 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)

3. 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)

4. 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)

5. 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)

6. 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.

7. 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: 327-47.

8. Furue K., Ito T., Tanaka Y., Yumine A., Hashimoto-Hachiya A., Takemura M. et al. Cyto/chemokine profile of *in vitro* scratched keratinocyte model: Implications of significant upregulation of CCL20, CXCL8 and IL36G in Koebner phenomenon. *J. Dermatol. Sci.* 2019; 94(1): 244-51.

9. Lopes-Marques M., Alves L., Fonseca M., Secci-Petretto G., Machado A., Ruivo R., Castro L. Convergent inactivation of the skin-specific C-C motif chemokine ligand 27 in mammalian evolution. *Immunogenetics*. 2019; 71(5-6): 363-72.

10. Riise R., Odqvist L., Mattsson J., Monkley S., Abdillahi S., Tyrchan C. et al. Bleomycin hydrolase regulates the release of chemokines

- important for inflammation and wound healing by keratinocytes. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 20407.
11. Gonzales K., Fuchs E. Skin and its regenerative powers: an alliance between stem cells and their niche. *Dev. Cell.* 2017; 43: 387–401.
 12. Rauschenberger T., Schmitt V., Azeem M., Klein-Hessling S., Murti K., Grän F. et al. T cells control chemokine secretion by keratinocytes. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1917.
 13. 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.
 14. Penk A., Baumann L., Huster D., Samsonov S. NMR and molecular modeling reveal specificity of the interactions between CXCL14 and glycosaminoglycans. *Glycobiology.* 2019; 29(10): 715-25.
 15. Hasegawa T., Feng Z., Yan Z., Ngo K., Hosoi J., Demehri S. Reduction in human epidermal Langerhans cells with age is associated with decline in CXCL14 – mediated recruitment of CD14+ monocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2020; 140(7): 1327-34.
 16. Cao J., Zhu W., Yu D., Pan L., Zhong L., Xiao Y. et al. The involvement of SDF-1 α /CXCR4 axis in radiation-induced acute injury and fibrosis of skin. *Radiat. Res.* 2019; 192(4): 410-21.
 17. Fukui Y., Miyagawa T., Hirabayashi M., Yamashita T., Saigusa R., Miura S. et al. Possible association of decreased serum CXCL14 levels with digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J. Dermatol.* 2019; 46(7): 584-9.
 18. Limandjaja G., van den Broek L., Waaijman T., Breetveld M., Monstrey S., Scheper R. et al. Reconstructed human keloid models show heterogeneity within keloid scars. *Arch. Dermatol. Res.* 2018; 310(10): 815-26.
 19. Mor A., Segal Salto M., Katav A., Barashi N., Edelshtein V., Manetti M. et al. Blockade of CCL24 with a monoclonal antibody ameliorates experimental dermal and pulmonary fibrosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(9): 1260-8.
 20. Taniguchi T., Miyagawa T., Toyama S., Yamashita T., Nakamura K., Saigusa R. et al. CXCL13 produced by macrophages due to Fli1 deficiency may contribute to the development of tissue fibrosis, vasculopathy, and immune activation in systemic sclerosis. *Exp. Dermatol.* 2018; 27(9): 1030-7.
 21. Wilkinson H., Roberts E., Stafford A., Banyard K., Matteucci P., Mace K. et al. Tissue iron promotes wound repair via M2 macrophage polarization and the chemokine (C-C Motif) ligands 17 and 22. *Am. J. Pathol.* 2019; 189(11): 2196-208.
 22. Chen Z., Haus J., Chen L., Wu S., Urao N., Koh T. et al. CCL28-induced CCR10/eNOS interaction in angiogenesis and skin wound healing. *FASEB J.* 2020; 34(4): 5838-50.
 23. Chetta M., Aliu O., Tran B., Abdulghani M., Kidwell K., Momoh A. Complications in body contouring stratified according to weight loss method. *Plast. Surg (Oakv).* 2016; 24(2): 103-9.
 24. Ghannam 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.
 25. Hamra S., Small K. Cosmetic body lift. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 137(2): 453-61.
 26. Gupta V., Winocour J., Rodriguez-Feo C., Bamba R., Shack R., Grotting J. et al. Safety of aesthetic surgery in the overweight patient: Analysis of 127°961 Patients. *Aesthet. Surg. J.* 2016; 36(6): 718-29.
 27. 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): 1396-404.

Сведения об авторах:

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

Волкова Елена Николаевна, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. регуляции репаративных процессов ФГБНУ «НИИОПП»; e-mail: volkovaenderm@yandex.ru;

Блохин Сергей Николаевич, доктор мед. наук, проф., врач ООО «Фрау Клиник 1»; e-mail: deicidekopas@mail.ru;

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