

УДК 616.12-008:616.126.422:796.015.6

Неханевич О. Б.

ВПЛИВ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ-V1 НА СТАН ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ СПОРТСМЕНІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Метою роботи було удосконалення лікарського контролю за спортсменами з урахуванням впливу TGF-β1 на стан опорно-рухового апарату та серцево-судинної системи. Нами були обстежені 85 осіб віком від 9 до 32 років (середній вік склав 18,2±3,9 років). За допомогою антропометрії та соматоскопії визначали ознаки системного залучення сполучної тканини у диспластичний процес. Еходоплеркардіографічне обстеження використовували для встановлення особливостей кардіогемодинаміки у спокої та під час фізичних навантажень різної потужності. В роботі доведено вплив підвищеного рівня TGF-β1 на стан опорно-рухового апарату, стан клапанного апарату та діастолічну функцію лівого шлуночка серця спортсменів.

Ключові слова: TGF-β1, спортсмени, дисплазія сполучної тканини, стрес-ехокардіографія.

Дана робота виконувалась у відповідності з планом науково-дослідної теми «Медико-біологічне забезпечення фізичної реабілітації, спортивних та оздоровчих тренувань» (№ державної реєстрації 0113U007653) кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Вступ

Одним з найвпливовіших факторів на процес клітинної проліферації, росту та диференціації, у тому числі й клітин сполучної тканини, є трансформуючий фактор росту-β (TGF-β), який існує в декількох ізоформах: TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, TGF-β4. Він секретується багатьма типами клітин, у т.ч. й фібробластами, і в нормі пригнічує проліферацію клітин за рахунок блокування поділу у фазі G1 мітозу, стимулює накопичення у позаклітинному матриксі колагену та еластину, регулює імунну відповідь, блокуючи активність T- і B- клітинної ланки, стимулює ангиогенез [15, 23]. TGF-β1 є ключовим медіатором у патофізіології тканинного відновлення і фіброзоутворення за рахунок контролю балансу між синтезом і деградацією колагену I типу.

Доведена роль TGF-β1 у розвитку ряду захворювань серцево-судинної системи, у т.ч. й тих, що супроводжуються диспластичними змінами стінок судин, клапанів та стінок серця [20, 24, 29, 30]. Підвищена концентрація TGF-β1 визначається при дилатаційній та гіпертрофічній кардіоміопатіях, дилатації кореня аорти, аневризмах аорти, пролапсі мітрального клапану (ПМК) [7, 20, 21, 25]. Патологія TGF-β зв'язуючих систем, зокрема при дефектних формах фібриніну-1, викликає підвищену його кількість, що призводить до розвитку таких проявів синдрому Марфана, як надмірна довжина кісток, деформації скелету, зокрема кісток черепа, потовщення мітрального клапану (міксоматозній дегенерації мітрального клапану (МД) [11]. В цілому відмічається позитивна кореляція між рівнем TGF-β1 та тяжкістю клінічної картини при ПМК (величиною МД, ступенем пролабування стулок, зниженням скоротливості міокарду) [3, 9, 26]. Дані літератури останніх часів вказують на самостійну роль підвищеної концентрації TGF-β1 у розвитку дегенеративних змін у мітральному клапані [8, 26, 27]. Особливу роль вчені відводять цьому фактору у розвитку кардіофіброзу, зокрема при виснаж-

ливих фізичних навантажень, що можуть бути у спортсменів [16].

Багатогранність нозологій, що виникає при патології TGF-β, пов'язана зі складністю його транспорту, активації, інактивації та рецепції. Так, синтезуючись в клітині у неактивній формі (зв'язаний з латентними поліпротеїнами (LAP та LTBP), він у екстрацелюлярному матриксі знає ряд перетворень і вже в активному вигляді сполучається зі специфічним рецептором TGFBR2 (рецептор TGF-β II типу) на поверхні клітин-ефекторів [18]. Активація TGF-β може відбуватися декількома шляхами: протеазною активністю матриксних металопротеїназ (ММП) [28], які відщеплюють від білка-попередника TGF-β асоційовані з латентністю поліпептидні частини; зниженням кислотно-лужного балансу [17], що може бути результатом накопичення недоокислених продуктів обміну внаслідок інтенсивних фізичних навантажень; дією проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів [5]; накопиченням тромбосподину внаслідок травмування тканин [19]. Крім того, сполучення TGF-β зі специфічним рецептором на поверхні клітин (TGFBR2) запускає каскад SMAD залежних механізмів, результатом яких є активація ефекторної зони ДНК [23].

Тому, дані щодо можливості впливу рівня TGF-β1 на стан опорно-рухового апарату та серцево-судинної системи осіб з ознаками дисплазії сполучної тканини потребують розширення та уточнення.

Мета роботи

Удосконалення лікарського контролю за спортсменами з урахуванням впливу TGF-β1 на стан опорно-рухового апарату та серцево-судинної системи.

Об'єкт і методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань нами були обстежені 85 осіб віком від 9 до 32 років (середній вік склав 18,2±3,9 років), з них 33 (38,8%) чоловіки і 52 (61,2%) жінки. В дослі-

дження включали спортсменів від 2 дорослого розряду до заслужених майстрів спорту. За спортивною спеціалізацією 20 (23,5%) з них були представниками ігрових (волейбол, футбол) та 25 (29,4%) – циклічних (плавання) видів спорту. В дослідження також включили 40 осіб (47,1%) відповідного віку без спортивної кваліфікації.

За допомогою антропометрії та соматоскопії визначали ознаки системного залучення сполучної тканини (СЗСТ) у диспластичний процес: розраховували індекс Кетле, ознаки доліхостеномелії визначали за допомогою розрахунку співвідношення довжини кисті, стопи, розмаху рук до росту, відношення верхнього сегменту тулуба до нижнього [1]. Ступінь гіпермобільності суглобів оцінювали за допомогою 9-бальної шкали Р. Beighton [6]. Також оцінювався стан склепіння стопи, наявність деформацій хребта, грудної клітини, черепа та кінцівок, оцінювалась розтяжність шкіри та наявність стрій, кил та судинної пігментації. Кожній позитивній ознаці присвоювали згідно методики певну кількість балів, діагностично значущим вважали суму більше 11 балів [1].

У стані фізіологічного спокою проводили електрокардіографічне та ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження за стандартною методикою [2, 13]. Після цього пацієнти виконували навантаження на вертикальному велоергометрі «Ketler X1» зі східчастим зростанням навантаження без періодів відпочинку. Критеріями припинення навантаження були клінічні, функціональні чи електрокардіографічні абсолютні показання згідно рекомендацій Американської асоціації серця [14]. Наприкінці кожного ступеню навантаження проводили ЕхоКГ дослідження: оцінювалась динаміка систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка серця. У відповідному періоді з 3-ї до 5-ї хвилини виконували електрокардіографічне та ЕхоКГ обстеження за стандартними методиками.

Всім спортсменам проводилось ЕхоКГ обстеження на апараті Philips HDI 5000 (виробництва США, 2004 р.) з використанням 2-4 МГц фазованого датчику в 2D, М-, кольоровому, імпульсно-хвильового та постійно-хвильовому доплерівських режимах. Виміри розмірів й об'ємів камер серця проводились у відповідності з рекомендаціями Європейського ехокардіографічного товариства [13]. Діастолічна функція лівого шлуночку оцінювалась за величинами трансмітрального потоку при імпульсно-хвильовій доплерографії й швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапану в латеральній його частині при тканинній доплерографії у відповідності з рекомендаціями Європейської ехокардіографічної асоціації [22].

Забір крові пацієнтів проводили натще між 10 та 13 годинами з ліктьової вени. Сироватку отримували після центрифугування впродовж 15-20 хв. при 1500 об/хв., отримані зразки збе-

рігали при температурі -20°C. Визначення концентрації TGF-β1 проводили імуноферментним методом у відповідності з інструкцією виробника. Використовували тест-системи «Human TGF-beta1 Platinum ELISA» виробництва фірми «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) № BMS249/4, методика 24/08/2009 (22), що призначена для кількісного визначення TGF-β1 в сироватці крові людини. Поріг чуттєвості тест-системи: 8,6 пг/мл. Вимірювання оптичної щільності виконували за допомогою автоматичного фотометру «ELx808», виробництва фірми «BioTek Instruments, Inc.» (США, 2011 р.), при довжині хвилі 450 нм. Оптична щільність контрольних розчинів співпадала з вказаними в інструкції величинами з помилкою, що не перевищувала ±20%. Це вказує на точність та відтворюваність результатів дослідження. Нормальною вважали величину концентрації TGF-β1 у плазмі 6,72±1,98 (5,22-13,73) нг/мл [15]. За результатами імуноферментного аналізу було відібрано 31 особу з підвищеним рівнем TGF-β1, які склали основну групу. Контрольну групу склали 54 особи з нормальним рівнем відповідного фактору.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакету ліцензійних прикладних програм STATISTICA (6.1, серійний номер AGAR909E415822FA) [4]. Аналізували вид розподілу показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка. Визначали достовірності відмінностей між показниками з урахуванням типу розподілу за допомогою t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна-Уїтні та критерію хі-квадрат Пірсона для якісних ознак. Пороговим рівнем статистичної значимості отриманих результатів було взято p<0,05. Результати подані у вигляді M±SD.

Робота проводилась з дотриманням нормативних документів комісії з медичної етики, розроблених з урахуванням положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Результати досліджень та їх обговорення

Одним з головних чинників активації циркулюючого в латентній формі TGF-β1 може виступати зниження кислотно-лужного балансу крові при накопиченні недоокислених продуктів обміну внаслідок інтенсивних фізичних навантажень, що регулярно відбувається у спортсменів. Для встановлення впливу цього фактору на рівень TGF-β1 ми провели однофакторний дисперсійний аналіз. У спортсменів рівень TGF-β1 статистично значимо був вищим і складав 12,9±4,8 нг/мл у порівнянні з неспортсменами (10,6±4,2 нг/мл, p=0,03). Враховуючи це, подальше порівняння в групах ми проводили з урахуванням рівня спортивної майстерності.

Дослідивши вікову динаміку рівня TGF- β 1, було встановлено, що лише у спортсменів у віці до 18 років статистично значимо рівень TGF- β 1 відрізнявся від одноліток, що не займалися

спортом (табл. 1). Це вказує на вплив інтенсивних фізичних навантажень на концентрацію TGF- β 1 саме в дитячому віці.

Таблиця 1
Вікова динаміка рівня TGF- β 1 в групах порівняння, (M \pm SD)

Показник	Спортсмени		Не спортсмени	
	До 18 років, (n=21)	18 років та більше, (n=24)	До 18 років, (n=22)	18 років та більше, (n=18)
TGF- β 1, нг/мл	13,6 \pm 4,8*	12,2 \pm 4,7	9,5 \pm 3,2	12,5 \pm 5,6

Примітка: * - $p < 0,05$.

При дослідженні впливу рівня TGF- β 1 на стан опорно-рухового апарату було встановлено збільшення балу СЗСТ у диспластичний процес у представників основної групи зі спортивним стажем (табл. 2). В основному це від-

бувалось за рахунок показників доліхостеномелії (подовження кінцівок відносно тулуба), збільшення частоти деформацій грудної клітки та хребта.

Таблиця 2
Вплив TGF- β 1 на стан опорно-рухового апарату, (M \pm SD)

Показник	Спортсмени		Не спортсмени	
	Основна (n=21)	Контрольна (n=24)	Основна (n=10)	Контрольна (n=30)
СЗСТ, бали	5,5 \pm 2,4*	3,0 \pm 2,1	3,0 \pm 2,1	2,8 \pm 2,0
Бейтона, бали	4,5 \pm 1,3	4,5 \pm 1,5	6,8 \pm 1,1*	6,0 \pm 1,0
Відношення довжини нижньої кінцівки до росту	0,57 \pm 0,01*	0,55 \pm 0,01	0,54 \pm 0,02	0,54 \pm 0,02
Відношення довжини кисті до росту	0,11 \pm 0,01*	0,10 \pm 0,01	0,11 \pm 0,01	0,11 \pm 0,01

Примітка: * - $p < 0,05$.

При ЕхоКГ дослідженні було встановлено, що у осіб з ПМК з потовщенням стулок/стулки рівень TGF- β 1 складав 13,9 \pm 3,7 нг/мл, натомість у осіб з ПМК без МД рівень TGF- β 1 був статистично значимо нижчим і дорівнював 11,7 \pm 3,6 нг/мл ($p < 0,05$). При цьому рівень TGF- β 1 при нормальній будові мітрального клапану був 8,9 \pm 2,2 нг/мл, що статистично значимо було меншим, ніж в попередніх двох групах ($p < 0,05$).

В останні часи з'явилися праці, що доводять

можливість використання в якості ранніх ознак перенапруження серцевої діяльності симптомів порушення релаксації міокарду, тобто діастолічної функції серця, при цьому у таких пацієнтів фракція викиду може зберігатися на нормальному рівні.

При детальному аналізі обраних показників в процесі виконання фізичного навантаження було встановлено статистично значимі відмінності в групах порівняння (табл. 3).

Таблиця 3
Динаміка показників діастолічної функції серця при фізичних навантаженнях різної потужності в групах порівняння, (M \pm SD)

Показники		Стан спокою	Фізичне навантаження			Відновний період
			1 Вт/кг	2 Вт/кг	3 Вт/кг	
Основна	E/A, од.	2,07 \pm 0,47	2,90 \pm 1,35	2,64 \pm 1,31	3,03 \pm 1,57	2,93 \pm 1,22
	e'/a', од.	2,18 \pm 0,53	2,17 \pm 0,69*	2,15 \pm 0,65*	2,43 \pm 0,68	2,04 \pm 0,54
	E/e', од.	6,20 \pm 1,39*	6,26 \pm 2,08	7,71 \pm 3,21	8,14 \pm 3,15*	7,01 \pm 2,91*
Контрольна	E/A, од.	2,25 \pm 0,86	2,69 \pm 1,15	2,82 \pm 0,95	2,70 \pm 0,81	2,3 \pm 1,06
	e'/a', од.	2,18 \pm 0,56	2,54 \pm 0,73	2,65 \pm 0,80	2,66 \pm 1,03	2,47 \pm 0,57
	E/e', од.	5,42 \pm 1,32	5,82 \pm 2,09	6,35 \pm 2,68	6,40 \pm 2,21	5,22 \pm 1,65

Примітка: * - $p < 0,05$; E, A – максимальні швидкості раннього діастолічного та пізнього діастолічного потоків на мітральному клапані, відповідно; e', a' – максимальні швидкості ранньодіастолічного та пізньодіастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапану, відповідно.

Стандартом оцінки діастолічної функції є відношення E/e'. Величина E/e' менша за 8 вказує на можливість підвищення тиску наповнення лівого шлуночка. При навантаженнях середньої на субмаксимальної потужності швидкості E та e' повинні зростати пропорційно, таким чином співвідношення E/e' залишається незмінним або незначно знижується. При порушенні релаксації міокарду зі збільшенням навантаження підвищення e' менше, ніж E, що призводить до зростання співвідношення E/e' [10]. З даних табл. 3 видно, що у осіб з підвищеним рівнем TGF- β 1 величина E/e' збільшена у стані спокою та перевищує критичний рівень

при навантаженні 3 Вт/кг.

Особливий інтерес викликають дані щодо динаміки показників діастолічної функції у відновному періоді після припинення виконання навантаження. Дані літератури вказують, що у пацієнтів з порушенням розслаблення міокарду елевация зубця E продовжується ще на протязі 5-10 хвилин, натомість амплітуда e' зменшувалась відразу після припинення навантаження, що призводило до збільшення співвідношення E/e'. У пацієнтів з нормальною діастолічною функцією зменшення E та e' відбувалось пропорційно [12]. В нашому дослідженні у осіб основної групи відмічається незадовільне віднов-

лення трансмітрального потоку, про що свідчить збільшена величина E/e' у періоді реституції (табл. 3).

Висновки

В роботі доведено, що у спортсменів молодого віку в порівнянні з однолітками, які не займаються спортом, відмічається підвищений рівень TGF- β 1.

Підвищення рівня TGF- β 1 призводило до змін опорно-рухового апарату, що проявлялось у збільшенні ступеню залученості сполучної тканини у диспластичний процес, подовженні кінцівок відносно тулуба (доліхостеномелією), збільшенням частоти деформацій грудної клітки та хребта.

Особи з пролапсом мітрального клапану, що супроводжувався потовщенням стулок/стулки, мали підвищений рівень TGF- β 1.

У осіб з підвищенням рівнем TGF- β 1 відмічались ознаки порушення релаксації міокарду під час діастолі, що проявлялось у збільшенні співвідношення між максимальною швидкістю раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка та максимальною тканинною швидкістю раннього діастолічного зміщення кільця мітрального клапану, а також подовжувався період відновлення після виконання стандартного фізичного навантаження на велоергометрі.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні генетичних маркерів сполучнотканинної патології у осіб з ознаками дисплазії сполучної тканини та підвищеним рівнем TGF- β 1.

Література

1. Кадурина Т.И. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения / Т.И. Кадурина, С.Ф. Гнусаев, Л.Н. Аббакумова [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93 (5). – С. 1-40.
2. Настанова з кардіології / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, В.В. Братусь [та ін.]; За ред. В. М. Коваленка. – К.: МОРИОН, 2009. – 1368 с.
3. Малев Э.Г. Роль трансформирующего бета-фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана / Э.Г. Малев, Э.В. Земцовский, М.Ю. Омельченко [и др.] // Кардиология. – 2012. – №. 12. – С. 34-39.
4. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
5. Barcellos-Hoff M.H. "Redox-mediated activation of latent transforming growth factor-beta 1" / M.H. Barcellos-Hoff, T.A. Dix // Mol. Endocrinol. – 1996. – Vol. 10 (9). – P. 1077-1083.
6. Beighton P. Hypermobility of Joints / P. Beighton, R. Grahame, H. Bird. – New York: Springer, 2012. – 204 p.
7. Matt P. Circulating TGF β in Marfan's Syndrome / P. Matt, F. Schoenhoff, J. Habashi [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120 (6). – P. 526-532.
8. Delling F.N. Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse: New Insights into Disease Progression, Genetics, and Molecular Basis / F.N. Delling, R.S. Vasan // Circulation. – 2014. – Vol. 129 (21). – P. 2158-2170.
9. Derynck R. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling / R. Derynck, Y.E. Zhang // Nature. – 2003. – Vol. 425. – P. 577-584.
10. Ha J.W. Diastolic Stress Echocardiography: A Novel Noninvasive Diagnostic Test for Diastolic Dysfunction Using Supine Bicycle Exercise Doppler Echocardiography / J. W. Ha, J. K. Oh, P. A. Pelikka [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2005. – Vol. 18 (1). – P. 63-68.
11. E.R. Neptune Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome / Neptune E.R., Frischmeyer P.A., Arking D.E. [et al.] // Nat. Genet. – 2003. – Vol. 33 (3). – P. 407-411.

12. Effect of dobutamine stress on left ventricular filling in ischemic dilated cardiomyopathy: pathophysiology and prognostic implications / A.M. Duncan, E. Lim, D. G. Gibson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 488-96.
13. Evangelista A. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies / A. Evangelista, F. Flachskampf, P. Lancellotti [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 9. – P. 438-448.
14. Fletcher G.F. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association / G.F. Fletcher, P.A. Ades, P. Kligfield [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P. 873-934.
15. Human TGF- β 1. Platinum ELISA / Bender MedSystem eBio-science. – Vienna: Campus Vienna Biocenter, 2012. – 37 p.
16. Krieg T. Fibrosis in connective tissue disease: the role of the myofibroblast and fibroblast-epithelial cell interactions / T. Krieg, D. Abraham, R. Lafyatis // Arthritis Research & Therapy. – 2007. – Vol. 9 (Suppl 2). – P. 1-7.
17. Lyons R.M. "Proteolytic activation of latent transforming growth factor-beta from fibroblast-conditioned medium" / R.M. Lyons, J. Keski-Oja, H.L. Moses // J. Cell Biol. – 1988. – Vol. 106 (5). – P. 1659-1665.
18. Masahito H. Matrix control of transforming growth factor-b function / H. Masahito, O. Mitsuhiro, B. Daniel // J. Biochem. – 2012. – Vol. 152 (4). – P. 321-329.
19. Murphy-Ullrich J.E. "Activation of latent TGF-beta by thrombospondin-1: mechanisms and physiology" / J.E. Murphy-Ullrich, M. Poczatek // Cytokine Growth Factor Rev. – 2000. – Vol. 11 (1-2). – P. 59-69.
20. Kyndt F. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy / F. Kyndt, J.P. Gueffet, V. Probst [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 40-49.
21. Nataatmadja M. Overexpression of transforming growth factor-beta is associated with increased hyaluronan content and impairment of repair in Marfan syndrome aortic aneurysm / M. Nataatmadja, J. West, M. West // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1371-1377.
22. Nagueh S.F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165-93.
23. Shi Y. Mechanisms of TGF- β Signaling from Cell Membrane to the Nucleus / Y. Shi, J. Massague // Cell. – 2003. – Vol. 113. – P. 685-700.
24. Andrabi S. SMAD4 mutation segregating in a family with juvenile polyposis, aortopathy, and mitral valve dysfunction / S. Andrabi, M. R. Bekheirnia, P. Robbins-Furman [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2011. – Vol. 155A. – P. 1165-1169.
25. Gomez D. Syndromic and non-syndromic aneurysms of the human ascending aorta share activation of the Smad2 pathway / D. Gomez, Z. A. Al Haj, L.F. Borges [et al.] // J. Pathol. – 2009. – Vol. 218. – P. 131-142.
26. Ng C.M. TGF-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome / C.M. Ng, A. Cheng, L.A. Myers [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2004. – Vol. 114 (11). – P. 1586-1592.
27. Hagler M.A. TGF- β signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mitral valves / M.A. Hagler, T.M. Hadley, H. Zhang // Cardiovasc Res. – 2013. – Vol. 99 (1). – P. 175-184.
28. Mu D. The integrin alpha(v)beta8 mediates epithelial homeostasis through MT1-MMP-dependent activation of TGF-beta1 / D. Mu, S. Cambier, L. Fjellbirkeland [et al.] // J. Cell Biol. – 2002. – Vol. 157 (3). – P. 493-507.
29. Doetschman T. Transforming growth factor beta signaling in adult cardiovascular diseases and repair / T. Doetschman, J.V. Barnett, R.B. Runyan [et al.] // Cell Tissue Res. – 2012. – Vol. 347 (1). – P. 203-223.
30. Wheeler J.B. Connective Tissue Disorders and Cardiovascular Complications: The indomitable role of Transforming Growth Factor-beta signalling / J.B. Wheeler, J.S. Ikonomidis, J.A. Jones // Adv. Exp. Med. Biol. – 2014. – Vol. 802. – P. 107-127.

References

7. Kadurina T.I. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noj tkani u detej. Algoritmy diagnostiki, takтика vedenija / T.I. Kadurina, S.F. Gnusaev, L.N. Abbakumova [i dr.] // Peditrija. – 2014. – T. 93 (5). – С. 1-40.
8. Nastanova z kardiologii / V.M. Kovalenko, M.I. Lutaj, V.V. Bratus' [ta in.]; Za red. V. M. Kovalenka. – K.: MORION, 2009. – 1368 s.
9. Malev Je.G. Rol' transformirujushhego beta-faktora rosta v patogeneze prolapsa mitral'nogo klapana / Je.G. Malev, Je.V. Zemcovskij, M.Ju. Omel'chenko [i dr.] // Kardiologija. – 2012. – №. 12. – S. 34-39.
10. Halafjan A.A. STATISTICA 6. Statisticheskij analiz dannyh / A.A. Halafjan – M.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 s.

11. Barcellos-Hoff M.H. "Redox-mediated activation of latent transforming growth factor-beta 1" / M.H. Barcellos-Hoff, T.A. Dix // *Mol. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 10 (9). – P. 1077-1083.
12. Beighton R. *Hypermobility of Joints* / R. Beighton, R. Grahame, H. Bird. – New York: Springer, 2012. – 204 p.
13. Matt P. Circulating TGF β in Marfan's Syndrome / P. Matt, F. Schoenhoff, J. Habashi [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120 (6). – P. 526-532.
14. Dellling F.N. Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse: New Insights into Disease Progression, Genetics, and Molecular Basis / F.N. Dellling, R.S. Vasani // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129 (21). – P. 2158-2170.
15. Derynck R. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling / R. Derynck, Y.E. Zhang // *Nature.* – 2003. – Vol. 425. – P. 577-584.
16. Ha J.W. Diastolic Stress Echocardiography: A Novel Noninvasive Diagnostic Test for Diastolic Dysfunction Using Supine Bicycle Exercise Doppler Echocardiography / J. W. Ha, J. K. Oh, P. A. Pelikka [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2005. – Vol. 18 (1). – P. 63-68.
17. E.R. Neptune Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome / Neptune E.R., Frischmeyer P.A., Arking D.E. [et al.] // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 33 (3). – P. 407-411.
18. Effect of dobutamine stress on left ventricular filling in ischemic dilated cardiomyopathy: pathophysiology and prognostic implications / A.M. Duncan, E. Lim, D. G. Gibson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 488-96.
19. Evangelista A. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies / A. Evangelista, F. Flachskampf, P. Lancellotti [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 9. – P. 438-448.
20. Fletcher G.F. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association / G.F. Fletcher, P.A. Ades, P. Kligfield [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 873-934.
21. Human TGF- β 1. Platinum ELISA / Bender MedSystem eBioscience. – Vienna: Campus Vienna Biocenter, 2012. – 37 p.
22. Krieg T. Fibrosis in connective tissue disease: the role of the myofibroblast and fibroblast-epithelial cell interactions / T. Krieg, D. Abraham, R. Lafyatis // *Arthritis Research & Therapy.* – 2007. – Vol. 9 (Suppl 2). – P. 1-7.
23. Lyons R.M. "Proteolytic activation of latent transforming growth factor-beta from fibroblast-conditioned medium" / R.M. Lyons, J. Keski-Oja, H.L. Moses // *J. Cell Biol.* – 1988. – Vol. 106 (5). – P. 1659-1665.
24. Masahito H. Matrix control of transforming growth factor- β function / H. Masahito, O. Mitsuhiro, B. Daniel // *J. Biochem.* – 2012. – Vol. 152 (4). – P. 321-329.
25. Murphy-Ullrich J.E. "Activation of latent TGF-beta by thrombospondin-1: mechanisms and physiology" / J.E. Murphy-Ullrich, M. Poczatek // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2000. – Vol. 11 (1-2). – P. 59-69.
26. Kyndt F. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy / F. Kyndt, J.P. Gueffet, V. Probst [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 40-49.
27. Nataatmadja M. Overexpression of transforming growth factor-beta is associated with increased hyaluronan content and impairment of repair in Marfan syndrome aortic aneurysm / M. Nataatmadja, J. West, M. West // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. I371-I377.
28. Nagueh S.F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 165-93.
29. Shi Y. Mechanisms of TGF- β Signaling from Cell Membrane to the Nucleus / Y. Shi, J. Massague // *Cell.* – 2003. – Vol. 113. – P. 685-700.
30. Andrabi S. SMAD4 mutation segregating in a family with juvenile polyposis, aortopathy, and mitral valve dysfunction / S. Andrabi, M. R. Bekheirnia, P. Robbins-Furman [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2011. – Vol. 155A. – P. 1165-1169.
31. Gomez D. Syndromic and non-syndromic aneurysms of the human ascending aorta share activation of the Smad2 pathway / D. Gomez, Z. A. Al Haj, L.F. Borges [et al.] // *J. Pathol.* – 2009. – Vol. 218. – P. 131-142.
32. Ng C.M. TGF-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome / C.M. Ng, A. Cheng, L.A. Myers [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* – 2004. – Vol. 114 (11). – P. 1586-1592.
33. Hagler M.A. TGF- β signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mitral valves / M.A. Hagler, T.M. Hadley, H. Zhang // *Cardiovasc Res.* – 2013. – Vol. 99 (1). – P. 175-184.
34. Mu D. The integrin alpha(v)beta8 mediates epithelial homeostasis through MT1-MMP-dependent activation of TGF-beta1 / D. Mu, S. Cambier, L. Fjellbirkeland [et al.] // *J. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 157 (3). – P. 493-507.
35. Doetschman T. Transforming growth factor beta signaling in adult cardiovascular diseases and repair / T. Doetschman, J.V. Barnett, R.B. Runyan [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2012. – Vol. 347 (1). – P. 203-223.
36. Wheeler J.B. Connective Tissue Disorders and Cardiovascular Complications: The indomitable role of Transforming Growth Factor-beta signalling / J.B. Wheeler, J.S. Ikonomidis, J.A. Jones // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 802. – P. 107-127.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- β 1 НА СОСТОЯНИЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ СПОРТСМЕНОВ

Неханевич О. Б.

Ключевые слова: TGF- β 1, спортсмены, дисплазия соединительной ткани, стресс-эхокардиография.

Целью нашего исследования было усовершенствование врачебного контроля за спортсменами с учетом влияния TGF- β 1 на состояние опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистую систему. Нами были обследованы 85 лиц в возрасте от 9 до 32 лет (средний возраст 18,2 \pm 3,9 лет). При помощи антропометрии и соматоскопии определяли признаки системного вовлечения соединительной ткани в диспластический процесс. Эходоплеркардиографическое обследование использовали для определения особенностей кардиогемодинамики в покое и во время физических нагрузок различной мощности. В работе доказано влияние повышенного уровня TGF- β 1 на состояние опорно-двигательного аппарата, состояние клапанного аппарата и диастолическую функцию левого желудочка сердца спортсменов.

Summary

EFFECTS OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR-B1 ON THE STATE OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM AND CARDIOVASCULAR SYSTEM OF ATHLETES

Nekhanovich O. B.

Key words: TGF- β 1, athletes, connective tissue dysplasia, stress-echocardiography.

One of the most influential factors in the process of cell proliferation, growth and differentiation, including connective tissue cells is transforming growth factor β (TGF- β). It inhibits cell proliferation by blocking G1 phase separation in mitosis, stimulates the accumulation of extracellular matrix collagen and elastin, and regulates the immune response and angiogenesis. TGF- β 1 is a key mediator in the pathophysiology of tissue recovery by controlling the balance between the synthesis and degradation of collagen.

This study demonstrated the role of TGF- β 1 in the development of cardiovascular diseases including dysplastic changes in vessel walls, valves of the heart. Increased concentration of TGF- β 1 is determined by

dilated cardiomyopathy and hypertrophic, aortic root dilatation, aortic aneurysm, mitral valve prolapse (MVP). In general, we observed a positive correlation between TGF- β 1 and severity of the clinical picture in MVP (mitral degeneration (MD), degree of prolapse the valves, reducing myocardial contractility). Scientists point out a special role in the development of this factor in cardiofibrosis, including the excessive physical activities that athletes can experience.

Therefore, data on the possible impact of TGF- β 1 affecting the state of musculoskeletal and cardiovascular systems in people with signs of connective tissue dysplasia need to be clarified.

The aim was to improve medical monitoring for athletes to study the effect of TGF- β 1 on the state of their musculoskeletal system and cardiovascular system.

Materials and methods. We examined 85 people aged 9 - 32. Using anthropometry and somatoscopy we revealed signs of systemic involvement of connective tissue (SICT) into the dysplastic process. Echocardiographic examination was carried out in a state of physiological rest and during exercise on bicycle. ELISA was used to evaluate TGF- β 1.

Results. Athletes' level of TGF- β 1 was significantly higher and amounted up to $12,9 \pm 4,8$ ng/ml compared with nonathletes ($10,6 \pm 4,2$ ng/ml, $p=0,03$). The influence of TGF- β 1 on the musculoskeletal system was found to be SICT increasing to $5,5 \pm 2,4$ points compared with representatives of the main group. Basically it occurs due to dolichostenomelia performance, increased frequency of deformities of the chest and spine.

When echocardiographic study found that in people with MVP thickening of leaflets level of TGF- β 1 amounted $13,9 \pm 3,7$ μ g/ml, whereas in individuals with MVP without MD TGF- β 1 level was statistically significantly lower and amounted to $11,7 \pm 3,6$ μ g/ml ($p<0,05$). The level of TGF- β 1 in normal structure of the mitral valve was $8,9 \pm 2,2$ μ g/ml, which was statistically significantly lower than the previous two groups ($p<0,05$).

Standard evaluation of diastolic function is the ratio E/e' , with the maximum rate of early diastolic filling of the left ventricle and the maximum rate of early diastolic tissue displacement in mitral valve ring. In individuals with impaired myocardial relaxation and under increasing load there was accelerated e' less than E , which led to an increase in the ratio E/e' . These data suggest the importance of stress echocardiography for the diagnosis of myocardial diastolic function reserve. In individuals with elevated levels of TGF- β 1 value of E/e' increased at rest and exceeded the critical level under load 3 W/kg. Also the main group of people showed unsatisfactory recovery of transmitral flow that was proved by the increased value of E/e' in rest period.

Conclusions. It has been found out the young athletes compared with their peers who are not involved in sports, demonstrated elevated levels of TGF- β 1. Increasing the level of TGF- β 1 led to changes in the musculoskeletal system, which manifested by increasing the degree of connective tissue involvement into the dysplastic process, dolichostenomelia, increased frequency of deformities of the chest and spine. People with mitral valve prolapse, accompanied by a thickening of the valves, had elevated levels of TGF- β 1. In individuals with elevated levels of TGF- β 1 were recorded signs of relaxation of the myocardium during diastole, which manifested by the increase of the ratio between maximum speed of early diastolic filling of the left ventricle and maximum tissue velocity of early diastolic displacement ring mitral valve and extended the recovery period after a standard physical load on bicycle.