

УДК 577.121.7:577.171.55:577.145.149+616.018.2.

*А. Ю. Васина², Л. П. Чурилов¹, В. И. Утехин¹, Ю. И. Строев¹, С. В. Бабак³,
В. И. Ларионова², А. А. Цителадзе⁴, И. С. Писаренко⁵, Т. С. Разорёнова²*

ОСОБЕННОСТИ МИОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ И МЕТАБОЛОМИКИ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ МАРФАНОПОДОБНОГО ФЕНОТИПА

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

² Академия молекулярной медицины, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, г. Калининград, Российская Федерация;

⁴ Санкт-Петербургское Суворовское военное училище МО РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵ Детская поликлиника №8, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

*A. Y. Vasina², L. P. Churilov¹, V. I. Utechin¹, Y. I. Stroeve¹, S. V. Babak³, V. I. Larionova²,
A. A. Citeladze⁴, I. A. Pisarenko⁵, T. S. Razoryonova²*

MYOKINE REGULATION AND METABOLOMICS IN YOUNG ATHLETES OF MARFANOID PHENOTYPE

WITH NON-SYNDROMAL CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation;

² Academy of Molecular Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

³ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation;

⁴ St. Petersburg Suvorov Military School, St. Petersburg, Russian Federation;

⁵ Children's Polyclinic №8, St. Petersburg, Russian Federation

Резюме. Цели исследования. Изучение особенностей миокиновой регуляции и метаболомики у юных спортсменов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани марфаноподобного фенотипа. **Материалы и методы.** В данном исследовании изучен однородный контингент подростков-курсантов, которые находились в одинаковых условиях, получали одинаковое питание и физическую нагрузку, были близки по возрасту и образу жизни и принадлежали к одному полу. **Результаты.** Авторами впервые охарактеризовано содержание миокинов интерлейкинов-6 и -8 при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, впервые изучен метаболом подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, прослежены корреляции ряда антропометрических, метаболомных и биорегуляторных параметров при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. В работе впервые выявлена зависимость между уровнем интерлейкина-6 в крови и тренированностью, что немаловажно для доктрины миокинов как перераспределителей энергетических и пластических ресурсов в организме. Установлены факты утраты корреляции уровня ИЛ-6 с благоприятной динамикой показателей липидного и углеводного обмена, что может быть проявлением фундаментальных механизмов, лежащих в основе ранее установленной коморбидности марфаноподобной недифференцированной дисплазии соединительной тка-

Abstract. Objective. Polygenic specifics of reactivity in connective tissue dysplasia results in specifics of metabolism of such individuals, poorly understood so far. The article describes the results of the study of myokine regulation and correlated features of metabolomics in young athletes of marfanoid phenotype with non-syndromal dysplasia of the connective tissue. **Methods.** In the study the contingents of marfanoid versus non-marfanoid male adolescents were investigated, all of them are military cadet school students of the same age and lifestyle, living in the same place and receiving the same controlled supplementation and physical activity regime. **Results.** The authors for the first time characterized interleukin-6 and interleukin-8 blood levels in non-syndromal connective tissue dysplasia, also first data presented on metabolomics of the adolescents with non-syndromal connective tissue dysplasia. Article describes correlations between the rows of several anthropometric, metabolic and bioregulatory parameters in marfanoidnon-syndromal connective tissue dysplasia. Interrelation between interleukin-6 blood levels and physical fitness was revealed, that is in line with the doctrine of myokines as re-distributors of energetic and plastic resources in organism. The facts of the correlation loss between IL-6 level and positive changes of the lipid and carbohydrate metabolic parameters in marfanoid phenotype may witness for some pathogenetic links of earlier described comorbidity of non-syndromal connective tissue

ни с компонентами метаболического синдрома. Ранее неизвестный факт снижения уровня интерлейкина-8 при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, возможно, связанный с ранее открытыми особенностями цитокинового спектра у таких лиц и с повышенной мобильностью и растяжимостью элементов их локомоторного аппарата, также был обнаружен в данной работе. **Перспективы.** Результаты данного исследования могут учитываться при разработке рекомендаций по физической нагрузке у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: миокины, метаболом, биоэнергетика, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, спортивная и физическая нагрузка, интерлейкин-6, интерлейкин-8, доброкачественный синдром гипермобильности суставов

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Васина Анастасия Юрьевна
Stuwa1@yandex.ru

Дата поступления 08.12.2016

Образец цитирования:

Васина А.Ю., Чурилов Л.П., Утехин В.И., Строев Ю.И., Бабак С.В., Ларионова В.И., Цителадзе А.А., Писаренко И.С., Разорёнова Т.С. Особенности миокиновой регуляции и метаболомики у юных спортсменов с несиндромальной дисплазией соединительной ткани марфаноподобного фенотипа. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №1, с. 49–61, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-49-61

Введение

Поддержание активного образа жизни является важнейшим фактором сохранения и укрепления здоровья человека. Человеческое тело включает около 640 мышц, что составляет 40–50% от общей его массы. По последним данным, мышечная система выполняет регулирующие интегративные функции и способна воздействовать на многие другие системы организма путем синтеза и секреции мышцей цитокинов — классических иммунонейроэндокринных модуляторов, принадлежащих к подгруппе миокинов [1].

Одним из наиболее изученных миокинов является интерлейкин-6 (ИЛ-6, IL-6). При выполнении длительных физических упражнений не только сокращающиеся, но и находящиеся в покое мышцы выделяют ИЛ-6 в кровоток [2, 3]. Концентрация ИЛ-6 повышается как при наличии, так и в отсутствии их повреждения. Считается, что ИЛ-6 играет важную роль в воспалительном ответе, необходимом для устранения мышечных повреждений, вызванных занятиями спортом [4].

dysplasia and early debut of metabolic syndrome. The study revealed also the fact of depletion of interleukin-8 level in physical strain in dysplastic individuals compared to controls, which is discussed in relation to their joint hypermobility and connective tissue extensibility. **Conclusion:** The results are discussed in relation to specifics of sports and physical training recommendations for dysplastic adolescents [6 tables, bibliography – 24 refs].

Keywords: myokines, metabolomics, bioenergetics, non-syndromal connective tissue dysplasia, marfanoid phenotype, sports and physical activity, interleukin-6, interleukin-8, benign hypermobility syndrome

There is no conflict of interest.

Contact information of the author responsible for correspondence:

Anastasiya Y. Vasina
Stuwa1@yandex.ru

Received 08.12.2016

For citation:

Vasina A.Y., Churilov L.P., Utechin V.I., Stroeve Y.I., Babak S.V., Larionova V.I., Citeladze A.A., Pisarenko I.A., Razoryonova T.S. Myokine regulation and metabolomics in young athletes of marfanoid phenotype with non-syndromal connective tissue dysplasia. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017, Vol. 14, no. 1, pp. 49–61. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-49-61 [In Russ.]

Миокины (в меру различий в их концентрациях и с учетом естественных барьеров для их распространения) обладают ауто-, пара- и эндокринными эффектами. Некоторые из описанных миокинов влияют в основном на физиологию мышечной ткани аутокринно, в то время как другие (при значительном проникновении в кровоток) — дополнительно оказывают системное воздействие на многие ткани и органы.

Одной из особенностей любого физического упражнения является то, что оно приводит к одновременно увеличению концентрации про- и противовоспалительных медиаторов [5]. Тонкий баланс между анаболическим и воспалительным/катаболическим ответом на упражнение будет определять эффективность тренировки и её последствия для здоровья, поскольку затрагивается системно-местное саногенное равновесие аутоагонидной и нейрогормональной форм регуляции, которые должны разграничивать сферы своей компетенции, что достигается через соотношение их эффективных концентраций в тканях и системном кровотоке при условии целостности мезенхимальных

гисто-гематических барьеров и нормергической интенсивности продукции этих биорегуляторов. При патологии саногенное равновесие местных и системных биорегуляторов нарушается, примерами чего могут быть как острые (шок), так и хронические (метаболический синдром) патологические процессы и заболевания [6].

В балансе про- и противовоспалительных цитокинов важнейшее значение имеют конституционально-генетические особенности индивидов, например, принадлежность к фенотипам, связанным с системной дисплазией соединительной ткани (ДСТ), которая влияет на целостность и функцию мезенхимальных барьеров и может смещать равновесие местных и системных гуморальных регуляторов. Так, при марфаноидном фенотипе (МФ) в крови присутствует избыток цитокинов — в частности, трансформирующего фактора роста — бета 1 и 2 (ТФРβ-1-2) и лептина [7].

Недифференцированная или, точнее, несиндромальная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) — широко распространенное, гетерогенное, наследственное, мультисиндромальное состояние, в основе которого лежит нарушение метаболизма и самосборки соединительной ткани, в частности, её элементов: коллагена, эластина, ассоциированных с ними белков и протеогликанов [8]. У индивидов с НДСТ нет полного набора критериев синдрома Марфана или иных моногенных генетических диспластических синдромов, но смешанный ряд их стигм присутствует. Известно, что люди с марфаноидным фенотипом — носители несиндромальных форм НДСТ — обладают рядом особенностей опорно-двигательного аппарата и нейрогуморальной регуляции [9]. Кроме того, благодаря конституциональным особенностям (гипермобильность суставов, повышенная акробатическая гибкость, пластичность) лица МФ нередко занимают в спортивных секциях и добиваются выдающихся успехов в определенных видах спорта. Нарушение целостности и функции мезенхимальных барьеров при НДСТ может способствовать системному распространению аутоагглютинированных при воспалении, играя тем самым важную роль в балансе про- и противовоспалительных цитокинов.

У марфаноидных подростков сформулирована и частично обоснована данными катамнестических наблюдений и проспективных лабораторных исследований наша гипотеза о закономерной трансформации гипоталамического синдрома пубертатного периода (ожирения с розовыми стриями) в раннюю, осложненную аутоиммунными тиреоидитом, форму метаболического синдрома [10, 11]. Имеются данные об особенностях спортивной деятельности лиц с МФ, которые, с одной стороны, определяют их повышенные потенциальные возможности в тех или иных видах спорта, а с другой — ведут к повышенному риску для здоровья и не способствуют спортивному долголетию [12, 13]. НДСТ крайне широко распространены, и есть данные об их учащении в ряду поколений [15].

Таким образом, представляется важным изучить взаимосвязь конституциональных особенностей с метаболическими параметрами и цитокиновым профилем у лиц, практикующих регулярные тренировки. Полагаем, что при регулярной физической нагрузке под влиянием аутоагглютинированных и гормонов будут изменяться профиль метаболизма и ряд соответствующих показателей плазмы крови, отражая изменения мышечной биоэнергетики.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей миокиновой регуляции и метаболизма у юных спортсменов с НДСТ марфаноидного фенотипа.

Материалы и методы

Для исследования был избран организованный контингент подростков мужского пола (курсанты Санкт-Петербургского Суворовского военного училища) с высоким контролируемым уровнем физической активности и типовыми условиями жизни: с целью стандартизации дополнительных факторов, влияющих на состояние обмена и уровни биорегуляторов (пол, возраст, образ жизни, питание и др.). С добровольного информированного согласия во время планового медицинского исследования было обследовано 32 учащихся 4-го курса (возраст — 14–15 лет). Все они прошли клиническое обследование с привлечением врачей-специалистов на базе училища и привлекались к исследованию только будучи практически здоровыми (без острой патологии и установленных диагнозов хронических заболеваний). У всех подростков были оценены показатели физического развития (рост, вес, окружность талии — ОТ, окружность бедра — ОБ), вычислен индекс массы тела по А. Кетле. При объективном осмотре и сборе анамнеза особое внимание обращалось на наличие стигм НДСТ: сколиоза, деформаций грудной клетки, плоскостопия, вальгусной деформации стоп, протрузии тазобедренных суставов, лицевых дизморфий, долихостеномелии, гипермобильности суставов выше критического уровня по шкале Бейтона, кожных стрий, миопии, астигматизма, межпальцевых перепонки, арахнодактилии (по критериям Всероссийского научного общества кардиологов [14]).

Признаки НДСТ верифицировались с помощью клинических тестов (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2014 [15]), которые включали:

1. Симптом «большого пальца» (тест Steinberg). Большой палец легко укладывается поперек ладони и в этом положении концевой отдел ногтевой фаланги выступает за ее ульнарный край, независимо от того, достигается этот выход с помощью исследователя или без нее.

2. «Симптом запястья» (тест Walter-Murdoch): испытываемый легко охватывает запястье мизинцем и большим пальцем, при этом кончик большого пальца перекрывает весь ноготь пятого пальца.

Кроме того, производилось взятие крови для исследования показателей липидного и углеводного

метаболизма. Были определены уровни гемоглобина, эритроцитов крови, общего холестерина, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОН, фибриногена, глюкозы, С-пептида, инсулина, тестостерона. Методами метабомики было проведено исследование ключевых метаболитов плазмы крови, характеризующих разные звенья энергетического и пластического обмена (3-гидроксибутират, ацетат, аланин, бетадин, карнитин, холин, цитрат, креатин, креатинин, глутамин, глицин, изолейцин, лактат, лейцин, метанол, орнитин, фенилаланин, треонин, тирозин, валин), определен уровень в плазме миокиновых цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, а также определены концентрации внутриклеточной и, раздельно, внутримитохондриальной АТФ. Для этого количественный анализ низкомолекулярных (1 кДа) метаболитов плазмы крови проводился с помощью ¹H-спектроскопии ядерного магнитного резонанса (¹H-NMRS.) и фотофизических методов с применением тонкопленочных препаратов.

У всех курсантов в период обследования в стандартизованных условиях были зарегистрированы результаты сдачи физкультурных нормативов. Нормативы включали в себя время, показанное в беге на 1 км (скоростная выносливость) и в беге на 100 м (мощность), а также количество выполненных в контрольный срок подтягиваний (сила мышц плечевого пояса).

На основании анамнестических данных и данных объективного осмотра, а также положительных тестов Штейнберга и Вальтера–Мурдоха курсанты были разделены на 2 группы: основную группу, куда входили лица, имеющие верифицированные признаки НДСТ, и контрольную группу — без наличия таковых. Критериями включения в первую группу были положительные тесты Вальтера–Мурдоха и Штейнберга, в сочетании с наличием совокупности клинико-анамнестических признаков, перечисленных выше. В первую группу вошло 13 человек, во вторую группу — 18 человек. Исследование внутримитохондриальной АТФ и внутриклеточной АТФ было проведено с помощью методики конфокальной микроскопии клинических образцов. Определения содержания цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови было произведено с помощью метода ИФА в мононуклеарах. Статистическая обработка данных была проведена с помощью программного обеспечения Statistica 6.

Результаты исследования

1.1. Общая характеристика групп курсантов

Среди курсантов основную группу составили 13 человек, контрольная группа состояла из 18 человек. Средние антропометрические показатели и показатели физической активности в группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика основной и контрольной групп курсантов

Параметры	Основная группа (N = 13)		Контрольная группа (N = 18)	
	М	м	М	м
Вес (кг)	64,50	2,41	59,05	1,80
Рост (см)	173,00	1,90	170,10	1,33
ИМТ	21,60	0,34	20,43	0,28
Окружность талии(см)	73,70	1,38	70,60	0,98
Окружность бедра (см)	94,57	1,59	91,17	1,05
ТЖС (см)	1,00	0,11	0,72	0,51
Бег на 1000 м (мин)	3,34	0,062	3,327	0,036
Бег на 100 м (сек)	13,67	0,03	13,90	0,27
Подтягивания (кол-во)	13,33	1,20	12,00	0,85

Table 1

General characteristics of the main and control groups

Parameters	Main group (N = 13)		Control group (N = 18)	
	M	m	M	m
Weight (kg)	64.50	2.41	59.05	1.80
Height (sm)	173.00	1.90	170.10	1.33
BMI	21.60	0.34	20.43	0.28
Waistcircumflex (sm)	73.70	1.38	70.60	0.98
Hipcircumflex (sm)	94.57	1.59	91.17	1.05
Thickness of fat fold (sm)	1.00	0.11	0.72	0.51
1000 mrun (min)	3.340	0.062	3.327	0.036
100 mrun (sec)	13.67	0.03	13.90	0.27
Pullsup (number)	13.33	1.20	12.00	0.85

1.2. Достоверные различия средних значений антропометрических показателей и показателей спортивных нормативов основной и контрольной группы курсантов

При сравнении средних значений изученных показателей вес оказался достоверно выше в группе с НДСТ, нежели в контрольной группе ($64,50 \pm 2,41$ кг, $59,05 \pm 1,80$ кг, $p=0,038$). Средние значения показателей окружности талии ($73,70 \pm 1,38$ см, $70,60 \pm 0,98$ см, $p=0,039$), окружности бедра ($94,57 \pm 1,59$ см, $91,17 \pm 1,05$ см, $p=0,043$), толщины жировой складки ($1,00 \pm 0,11$ см, $0,72 \pm 0,51$ см, $p=0,016$) были достоверно выше в группе с НДСТ (таблица 2). Достоверных различий между средними значениями показателей результатов сдачи физкультурных нормативов, роста и ИМТ выявлено не было.

1.3. Достоверные различия средних значений метаболических показателей между группами

В группе с НДСТ значение индекса атерогенности было достоверно выше, чем в контрольной группе ($2,477 \pm 0,16$, $2,076 \pm 0,15$, $p=0,041$), а значения ХС ЛПВП ($1,027 \pm 0,051$, $1,142 \pm 0,037$, $p=0,039$), фибриногена ($2,149 \pm 0,073$, $2,373 \pm 0,089$, $p=0,03$), ИЛ 8 ($1,01 \pm 0,36$, $4,88 \pm 1,65$, $p=0,015$), карнитина ($132,83 \pm 24,63$, $268,21 \pm 47,6$, $p=0,011$) были достоверно ниже в основной группе, чем в контрольной. Достоверных различий средних значений между другими показателями не выявлено (таблица 2).

Таблица 2
Достоверные различия средних значений показателей между основной и контрольной группой

	Основная группа		Контрольная группа		P
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,027	0,051	1,142	0,037	0,039
Индекс атерогенности	2,477	0,160	2,076	0,150	0,041
Фибриноген г/л	2,149	0,073	2,373	0,089	0,030
ИЛ-8 (пг/мл)	1,010	0,360	4,880	1,650	0,015
Карнитин (микромоль/л)	132,830	24,630	268,210	47,600	0,011

Table 2
Significant differences of average values of the indexes between main and control groups

	Main group		Control group		P
HDLP (mmol/l)	1.027	0.051	1.142	0.037	0.039
Atherogenic index	2.477	0.160	2.076	0.150	0.041
Fibrinogen (g / l)	2.149	0.073	2.373	0.089	0.030
IL-8 (pg/ml)	1.010	0.360	4.880	1.650	0.015
Carnitine (mmol/l)	132.830	24.630	268.210	47.600	0.011

1.4. Сравнение связей между показателями в основной и контрольной группе

1.4.1. Описание сильно коррелирующих показателей > 0,8

В основной группе наибольшие коэффициенты корреляции отмечены между весом, ОТ, ОБ, а также между показателями липидограммы: ХС общ и ХС ЛПНП, $r=0,87$ ($p<0,001$), ТГ и ХС ЛПОНП, $r=0,99$ ($p<0,001$). Большие коэффициенты корреляции отмечены также между «инсулином» и «С-пептидом», $r=0,92$, ($p<0,001$), «глюкозой» и «бегом на 1000 м», $r=0,83$, ($p<0,001$). Отмечена статистически достоверная обратная корреляция между результатами «бега на 100 м» и концентрацией «ИЛ-6», $r=-0,81$, ($p<0,01$). Среди исследуемых параметров метаболизма, наибольшие корреляции отмечены для «глицина» с «в/кл АТФ», $r=0,83$ ($p<0,001$), «ацетатом», $r=0,81$ ($p<0,01$), «аланином», $r=-0,82$ ($p<0,01$), «лейцином», $r=-0,87$ ($p<0,001$). Сильная корреляционная связь выявлена между показателями «треонин» и «лактат», $r=-0,83$, ($p<0,001$), в/мит АТФ, $r=0,90$ ($p<0,001$), а также между показателями «лейцин» и «холин», $r=-0,82$, ($p<0,01$), «изолейцин» и «орнитин», $r=-0,87$, ($p<0,001$), «карнитином» и «холином», $r=0,82$ ($p<0,01$).

В контрольной группе наибольшие коэффициенты корреляции также были отмечены между антропометрическими показателями «вес» и «рост», $r=0,80$ ($p<0,001$), «вес» и «окружность талии», $r=0,05$ ($p<0,001$), «вес» и «окружность бедра», $r=0,92$ ($p<0,001$). Как и в основной группе, сильная корреляция отмечалась между «ХС общ» и «ХС ЛПНП», $r=0,96$ ($p<0,001$), «ТГ» и «ХС ЛПОНП», $r=0,98$,

($p<0,001$). Сильная положительная корреляция отмечается между «инсулином» и «С-пептидом», $r=0,88$ ($p<0,001$), однако эта взаимосвязь была слабее, чем в основной группе. В этой группе отмечалось появление статистически достоверных корреляций между «гемоглобином» и «эритроцитами», $r=0,87$ ($p<0,001$), «м3-гидрокси» и «карнитином» $r=0,82$ ($p<0,001$), обратной корреляции между «креатинином» и «в/мит АТФ», $r=-0,80$ ($p<0,001$). Связи между «бегом на 100 м» и «ИЛ-6», а также «бегом на 1000 м» и «глюкозой» в этой группе были статистически недостоверными.

В контрольной группе корреляционные связи глицина с показателями метаболизма становились статистически недостоверными, однако отмечалось появление статистически достоверной обратной корреляции между «глицином» и «количеством подтягиваний», $r=-0,61$ ($p<0,01$). Кроме того, связь между показателями «глицин» и «в/кл АТФ» становилась в контрольной группе обратной, $r=-0,61$ ($p<0,01$).

1.4.2. Описание среднекоррелирующих показателей ($0,8 < r < 0,65$)

В основной группе отмечалось наличие достоверных прямых корреляций между показателем «в/кл АТФ» и «ацетат», $r=0,75$ ($p<0,01$), «в митох АТФ» и «в/кл АТФ», $r=0,68$ ($p<0,05$) и обратной корреляции показателей «в/кл АТФ» и «лейцин», $r=-0,72$ ($p<0,01$), «в кл АТФ» и «аланин», $r=-0,70$ ($p<0,05$). Кроме того, была выявлена достоверная связь показателей «в митох АТФ» и «карнитин», $r=0,64$ ($p<0,05$) и обратная — с «глутамином», $r=-0,58$ ($p<0,05$). Отмечена обратная корреляция между показателями «количество подтягиваний» и «бегом на 100 м», $r=-0,62$ ($p<0,05$).

В контрольной группе сохранялась связь показателей «в митох АТФ» и «карнитин», однако она становилась обратной, $r=-0,66$ ($p<0,01$). В контрольной группе, корреляции «в/кл АТФ» и «в митох АТФ» становились статистически недостоверными. Выявлено появление статистически достоверных обратных корреляций между «в митох АТФ» и «м3-гидроксибутират», $r=-0,63$ ($p<0,01$), «лактат», $r=-0,50$ ($p<0,05$), «тирозин», $r=-0,51$ ($p<0,05$). В данной группе отмечено появление обратной достоверной связи между показателями «в/кл АТФ» и «количество подтягиваний», $r=-0,50$ ($p<0,05$), и прямой корреляции между «в/кл АТФ» и «ХС ЛПОНП», $r=0,51$ ($p<0,05$). В данной группе, как и в основной, отмечалась обратная взаимосвязь между показателями «бега на 100 м» и «количеством подтягиваний», $r=-0,48$ ($p<0,05$). Кроме того, выявлялась корреляция между «бегом на 100 м» и «бегом на 1000 м», $r=0,56$ ($p<0,05$). Корреляционные связи аминокислот плазмы с внутриклеточной и внутримитохондриальной АТФ в основной и контрольной группе представлены в таблице 3.

Таблица 3

Корреляционные связи уровней аминокислот плазмы с концентрациями внутриклеточной и внутримитохондриальной АТФ в основной и контрольной группе курсантов

Группы	Параметры (микромоль/л)	ВклАТФ	ВмитАТФ	
Основная	ацетат	0,75**	0,33	
	аланин	-0,70*	-0,14	
	глицин	0,83***	0,60*	
	лейцин	-0,72**	-0,52	
	карнитин	0,44	0,64*	
	глутамин	-0,26	-0,58*	
	треонин	0,54	0,90***	
	М3-гидроксибутират	0,45	0,10	
	креатинин	0,36	-0,31	
	лактат	-0,53	-0,60*	
	орнитин	0,22	-0,09	
	тирозин	0,21	0,10	
	Контрольная	ацетат	-0,11	0,37
		аланин	-0,15	0,11
глицин		-0,61**	0,13	
лейцин		-0,29	-0,41	
карнитин		-0,18	-0,66**	
глутамин		0,24	0,14	
треонин		0,00	-0,09	
м3 гидроксибутират		-0,32	-0,63**	
креатинин		-0,17	-0,80**	
лактат		-0,35	-0,50*	
орнитин		-0,01	-0,80**	
тирозин		-0,07	-0,51*	

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Table 3

Correlation between amino acid plasma levels and intracellular/intramitochondrial ATP concentrations in the main and control group

Groups	Parameters (micromol/l)	Intracellular ATP	Intramitochondrial ATP
Main group	Acetate	0,75**	0,33
	Alanine	-0,70*	-0,14
	Glycine	0,83***	0,60*
	Leucine	-0,72**	-0,52
	Carnitine	0,44	0,64*
	Glutamine	-0,26	-0,58*
	Treonine	0,54	0,90***
	M3-hydroxybutirate	0,45	0,10
	Creatine	0,36	-0,31
	Lactate	-0,53	-0,60*
	Ornitine	0,22	-0,09
	Tyrosine	0,21	0,10

Groups	Parameters (micromol/l)	Intracellular ATP	Intramitochondrial ATP
Control group	Acetate	-0,11	0,37
	Alanine	-0,15	0,11
	Glycine	-0,61**	0,13
	Leucine	-0,29	-0,41
	Carnitine	-0,18	-0,66**
	Glutamine	0,24	0,14
	Treonine	0,00	-0,09
	m3-hydroxybutirate	-0,32	-0,63**
	Creatinine	-0,17	-0,80**
	Lactate	-0,35	-0,50*
	Ornitine	-0,01	-0,80**
	Tyrosin	-0,07	-0,51*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

1.5. Корреляционные связи уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови с липидными показателями и показателями углеводного обмена у курсантов основной и контрольной группы

Таблица 4

Корреляционные связи уровней ИЛ6 и ИЛ 8 в плазме крови с липидными показателями и показателями углеводного обмена в основной и контрольной группах курсантов

	Основная группа		Контрольная группа	
	ИЛ-6 (ПГ/м)	ИЛ-8 (ПГ/м)	ИЛ-6 (ПГ/м)	ИЛ-8 (ПГ/мл)
ХС общий	r	0,44	0,03	-0,30
	p	ns		
ТГЛ	r	0,28	-0,44	-0,18
	p	ns		
ХСЛПВП	r	0,00	0,49*	0,09
	p	ns	$P < 0,05$	ns
ХСЛПНП	r	0,38	0,02	-0,28
	p	ns		
ХСЛПОНП	r	0,23	-0,48	-0,11
	p	ns	$P < 0,01^{**}$	ns
Индекс атерогенности	r	0,46	-0,30	-0,27
	p	ns		
Глюкоза	r	0,05	0,22	-0,49*
	p	ns	ns	$P < 0,05$
Инсулин	r	-0,22	-0,03	0,28
	p	ns	ns	
С-пептид	r	-0,27	0,22	-0,18
	p	ns		

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Table 4

Correlations of IL-6 and IL-8 plasma levels with lipid and carbohydrate metabolic indexes in the main and control groups

	Main group		Control group	
	IL-6(Pg/ml)	IL-8(Pg/ml)	IL6 (Pg/ml)	IL-8(Pg/ml)
Cholesterol	r -0,29	0,44	0,03	-0,30
	p ns	ns		
Triglycerides	r -0,33	0,28	-0,44	-0,18
	p ns	ns		
HDLP cholesterol	r -0,19	0,00	0,49*	0,09
	p ns	ns	P<0,05	ns
LDLP cholesterol	r -0,15	0,38	0,02	-0,28
	p ns	ns		
VLDL cholesterol	r -0,36	0,23	-0,48	-0,11
	p ns	ns	P<0,01**	ns
Atherogenic index	r -0,11	0,46	-0,30	-0,27
	p ns	ns		
Glucose	r -0,23	0,05	0,22	-0,49*
	p ns	ns	ns	P<0,05
Insulin	r -0,42	-0,22	-0,03	0,28
	p ns	ns	ns	
C-peptide	r -0,38	-0,27	0,22	-0,18
	p ns	ns		

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

1.6. Корреляционные связи ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови с результатами сдачи физкультурных нормативов в основной и контрольной группах курсантов

Таблица 5

Корреляционные связи ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови с результатами нормативов в основной и контрольной группах курсантов

	нормативы	параметры		
		ИЛ-6 (ПГ/мл)	ИЛ-8 (ПГ/мл)	
Контроль- ная груп- па	Бег на 1000 м (мин)	r	-0,19	0,00
		p	ns	ns
	Бег на 100 м (сек)	r	-0,19	0,09
		p	ns	ns
Подтягивания (кол-во)	r	0,64	0,02	
	p	p<0,01	ns	
Основная группа	Бег на 1000 м (мин)	r	-0,29	0,32
		p	ns	ns
	Бег на 100 м (сек)	r	-0,81	0,01
		p	p<0,01	ns
	Подтягивания (кол-во)	r	0,34	0,36
		p	Ns	ns

Table 5

Correlations of IL-6 and IL-8 plasma levels with sports normative check results in the main and control groups

	Normatives	Parameters		
		IL-6 (Pg/ml)	IL-8 (Pg/ml)	
Control group	1000 mrun (min)	r	-0,19	0,00
		p	ns	Ns
	100 mrun (sec)	r	-0,19	0,09
		p	ns	Ns
Pullup (number)	r	0,64	0,02	
	p	p<0,01	Ns	
Main group	1000 mrun (min)	r	-0,29	0,32
		p	ns	Ns
	100 mrun (sec)	r	-0,81	0,01
		p	p<0,01	Ns
	Pullsup (number)	r	0,34	0,36
			Ns	Ns

1.7. Корреляционные связи показателей углеводного и липидного обменов с метаболическим профилем аминокислот плазмы в основной и контрольной группах курсантов

Таблица 6

Корреляционные связи показателей углеводного и липидного обмена с метаболическим профилем аминокислот плазмы в основной и контрольной группах курсантов

Гр.	Параметры (мкМ/л)	ХС (мм/л)	ТГ (мм/л)	ХС ЛПВП (мм/л)	ХС ЛПНП (мм/л)	ХС ЛПОНП (мм/л)	Глюкоза (мм/л)	Инсулин (мкЕд/мл)	С-пептид (нг/мл)
1	Бетадин	ns	0,60*	ns	ns	0,59*	ns	Ns	ns
	Цитрат	ns	ns	ns	ns	ns	0,61*	Ns	ns
2	3 гидроксипутират	ns	ns	ns	0,64**	ns	ns	Ns	ns
	Карнитин	ns	ns	ns	ns	ns	-0,52*	Ns	ns
	Креатинин	ns	ns	ns	0,55*	ns	ns	Ns	ns
	Лейцин	ns	ns	ns	0,70*	ns	ns	Ns	ns
	Изолейцин	ns	ns	ns	ns	ns	-0,60*	Ns	ns
	Тирозин	ns	ns	ns	0,52*	ns	ns	Ns	ns

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; 1 — основная группа, 2 — контрольная группа

Table 6

Correlations of carbohydrate and lipid metabolic indexes with metabolic profile of amino acid plasma levels in the main and control groups

Group	Parameters (mкM/l)	Cholesterol (mM/L)	Triglycerides (mM/l)	HDLP (mM/l)	LDL (mM/l)	VLDL (mM/l)	Glucose (mM/l)	Insulin (mкU/ml)	C peptide (ng/ml)
1	Betadine	ns	0,60*	ns	ns	0,59*	ns	ns	ns
	Citrate	ns	ns	ns	ns	ns	0,61*	ns	ns
2	3 гидроксипутират	ns	ns	ns	0,64**	ns	ns	Ns	ns
	Carnitine	ns	ns	ns	ns	ns	-0,52*	ns	ns
	Creatinine	ns	ns	ns	0,55*	ns	ns	ns	ns
	Leucine	ns	ns	ns	0,70*	ns	ns	ns	ns
	Isoleucine	ns	ns	ns	ns	ns	-0,60*	ns	ns
	Tyrosine	ns	ns	ns	0,52*	ns	ns	ns	ns

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; 1 — main group, 2 — control group

Обсуждение

Было обследовано 32 курсанта 4 курса Санкт-Петербургского Суворовского военного училища в возрасте $14,8 \pm 0,8$ года. У курсантов в группе с НДСТ была выявлена сильная обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и результатом бега на 100 м. Можно говорить о том, что у более тренированных лиц, показавших меньшее время на дистанции 100 м, была выявлена большая концентрация ИЛ-6 в плазме, что может быть связано со способностью данного миокина имитировать инсулинзависимое потребление энергии

ресурсов мышцами. Ранее было показано, что явный тяжелый синдром Марфана ассоциируется с большими уровнями ИЛ-6 в крови [16], но в нашем исследовании испытуемые, имевшие лишь отдельные стигмы марфаноидного фенотипа, по абсолютному уровню ИЛ-6 не отличались от сверстников без НДСТ. При этом именно средние показатели бега на 100 м (сопряженного с анаэробной работой мышц спринта) были выше в группе лиц с НДСТ, в то время как средние показатели нормативов подтягиваний (сила) и бега на 1000 м (кардио-респираторный потенциал и аэробная работа) в этой группе были несколько ниже, чем в контрольной (однако в целом достоверных различий средних показателей тренированности между группами выявлено не было).

Согласно данным литературы, в зависимости от тренированности человека, существует связь между уровнем ИЛ-6 в плазме и внутримышечным ИЛ-6. При гиподинамии обнаруживается высокое содержание ИЛ-6 в плазме, в то время как постоянные тренировки снижают этот показатель, увеличивая лишь уровень внутримышечной фракции цитокина [17]. Согласно полученным нами данным, более высокий уровень ИЛ-6 соответствовал большей тренированности исследованных юных спортсменов (по крайней мере в отношении анаэробной работы). Данных о внутримышечной фракции ИЛ-6 нами получено не было. Однако данные о взаимосвязи ИЛ-6 и физической нагрузки соответствуют сведениям литературных источников о повышении концентрации ИЛ-6 в плазме в ответ на тренировку [18, 19]. Кроме того, в контрольной группе, где средние показатели числа подтягиваний были выше, выявлена прямая взаимосвязь между концентрацией ИЛ-6 и результатами нормативов подтягиваний, что также сопоставимо с данными литературы и может говорить о том, что эффект ИЛ-6 на мышцы связан с достижением большей мышечной силы.

Значимых корреляционных связей между уровнем ИЛ-8 и показателями физической тренированности выявлено не было. Согласно данным литературы, повышение концентрации ИЛ-8 в ответ на физическую нагрузку происходит в основном локально, в пределах мышцы, а повышение системной концентрации ИЛ-8 в плазме, если нет выраженных травм и нарушения барьерной функции очагов воспаления, как правило, не отмечается [20]. В нашем исследовании в основной группе не было выявлено достоверных связей между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8 и изученными показателями липидного и углеводного обменов. Однако в контрольной группе были выявлены обратные корреляции между показателями ИЛ-6 и ХС ЛПОНП, глюкозы и провоспалительного ИЛ-8, а также положительная корреляция между ИЛ-6 и ХС ЛПВП, что укладывается в сложившееся представление об ИЛ-6 как о медиаторе антиатерогенного и антидиабетогенного эффектов физических нагрузок (см. Введение). Свидетельство этому — обнаруженная нами у курсантов контрольной группы прямая корреляция между показателем ИЛ-6 и концентрацией «антиатероген-

ного» ХС ЛПВП. Полученные результаты сопоставимы с цитированными выше данными о влиянии ИЛ-6 на повышение уровня захвата глюкозы клетками и о потенциальной протективной роли ИЛ-6 в отношении кластера заболеваний, в основе которых лежит нарушение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность). Важным представляется установленный в нашем исследовании факт, что эти, положительно влияющие на перспективу сохранения здоровья корреляции, отчетливо наблюдаются лишь при отсутствии признаков НДСТ, а в условиях диспластической конституции они нивелируются.

В столь юном возрасте при наличии признаков НДСТ у пока еще практически здоровых курсантов ИЛ-6 оказывается уже не в состоянии повлиять на ряд метаболических параметров липидного и углеводного обменов так, как он это делает у лиц контрольной группы. По-видимому, существуют факторы, этому препятствующие. Возможно, установленное ранее наличие при НДСТ избытка ТФРβ-1-2 перmissивно влияет на эффекты миокинов у носителей марфаноидного фенотипа [56]. Известно, что комбинация ТФРβ с ИЛ-6, в отличие от одного ТФРβ, обладает проаутоиммунно-воспалительным эффектом через Т-хелперы 17: оба цитокина накапливаются в крови при проатерогенной диете и снижаются — при физической тренировке, а значит, между ними весьма вероятны перmissивные взаимоотношения [21].

В контрольной группе также отмечалась значимая корреляция между показателем «время бега на 1000 м» и «время бега на 100 м» и обратная корреляция между показателем «время бега на 1000 м» и «количеством подтягиваний», что объясняется общей зависимостью этих показателей от уровня тренированности.

Большой интерес представляют обнаруженные различия между группами с НДСТ и без нее по уровню ИЛ-8 и показателям метаболизма. У недиспластических по фенотипу юношей в крови было больше карнитина, чем у носителей стигм НДСТ. У первых и вторых концентрации ряда субстратов глюконеогенеза противоположно коррелировали с уровнем АТФ: при НДСТ больший уровень глицина соответствовал большему уровню АТФ, а при ее отсутствии — наоборот.

Возможно, это отражало различия в использовании глюкогенных аминокислот и иных субстратов глюконеогенеза при НДСТ и ее отсутствии. Ранее предполагалось [20], что при НДСТ инсулинозависимые мезенхимальные структуры и, в первую очередь, соединительная ткань — более легко подвергаются стресс-зависимой метаболической депривации и активнее теряют аминокислоты, используемые на энергетические нужды при стрессе. Закономерность, отмеченная в основной группе для глицина, может отражать это явление. Характерно, что уровень кетогенной аминокислоты лейцина отрицательно коррелировал с уровнем продукции АТФ, в отличие от глюкогенного глицина. При отсутствии НДСТ стрессорная депривация опорно-двигательного аппарата идет в ответ на те же уровни глюкокортикоидов, по-видимому,

менее интенсивно, а энергетическая подпитка митохондрий в большей мере зависит от других субстратов, например — от жирных кислот и глюкозы, полученной из неаминокислотных предшественников. Не случайно уровень карнитина, участвующего в транспорте жирных кислот в митохондрии, у лиц без НДСТ оказался в нашем исследовании значимо более высоким, чем при наличии стигм НДСТ. Уровень карнитина у курсантов с НДСТ коррелировал с внутримитохондриальной АТФ иначе, чем у лиц без НДСТ: в первой группе наблюдалась прямая, а во второй — обратная корреляция.

Все это — первые в доступной нам литературе о НДСТ свидетельства отличий в биоэнергетике клеток между диспластическим и нормальным соматотипами, хотя гипотетически о возможности подобных различий сообщалось и ранее [12, 15, 22]. Впрочем, ранее у таких лиц изучались лишь особенности метаболизма соединительной ткани и гомоцистеина [22]. По-видимому, метаболизм НДСТ нуждается в более пристальном дальнейшем изучении.

На первый взгляд, наиболее трудно поддается интерпретации обнаруженный нами факт достоверно сниженного уровня ИЛ-8 у курсантов с НДСТ, в сравнении с их сверстниками без ее стигм. ИЛ-8 — провоспалительный регулятор. С этой точки зрения, суммарный ответ мышц и других мезенхимальных элементов, производящих ИЛ-8, выглядит при НДСТ пониженным или менее флогогенным. Возможно, сказывается характерный не только для собственно синдрома Марфана, но и для всех марфаноидных форм НДСТ — высокий уровень противовоспалительного ТФРβ [11], который при диспластическом фенотипе, скорее всего, сдерживает провоспалительный каскад, включая и продукцию ИЛ-8.

Вместе с тем, известно, что уровень ИЛ-8 повышается при ожирении и связан с массой тела [23]. В нашем случае испытуемые обеих групп не имели признаков тучности, а по средней массе тела младшая группа НДСТ оказалась даже тяжелее, но имела тем не менее меньшие концентрации ИЛ-8.

Существуют классические наблюдения [24], что экспрессию ИЛ-8 в мезенхимальных клетках человека понижают интерфероны, но у нас нет данных для суждений о возможной роли различий между исследованными группами по интерфероновому статусу.

Наиболее вероятным нам представляется следующее объяснение отмеченных различий: ИЛ-8 освобождается при растяжении мышц (как уже цитировалось выше — ввиду их микроповреждений при эксцентрической нагрузке), а индивиды с НДСТ имеют гипермобильность и повышенную способность элементов опорно-двигательного аппарата к растяжению. По-видимому, растягиваясь без повреждений, мышцы лиц с НДСТ освобождают меньше ИЛ-8, чем менее растяжимые мышцы недиспластических индивидов, которые при этом должны испытывать больше микроповреждений.

Заключение

В данном исследовании изучен однородный контингент подростков-курсантов, так как они находились в одинаковых условиях, получали одинаковое питание и физическую нагрузку, были близки по возрасту и образу жизни и принадлежали к одному полу. Кроме того, измерение всех функциональных и антропометрических параметров, биорегуляторов и метаболитов было привязано к одной временной точке конкретного времени года (сентябрь 2014 года). Выбранные нами критерии деления на группы, были достаточно просты, что облегчало их практическое использование.

К сожалению, мы располагали сравнительно небольшой выборкой обследуемых. К тому же нами пока не получено данных о генетических особенностях исследуемых курсантов (эти исследования в настоящее время проводятся). Однако полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших подобных исследований на большем материале и о необходимости дальнейшего, более пристального изучения метаболизма НДСТ.

Кроме того, следует изучить генетические и эпигенетические факторы, влияющие на взаимосвязь фи-

зической нагрузки и метаболических параметров у лиц со стигмами НДСТ и без таковых. В связи с этим особый интерес представляют механизмы, работающие через ядерные рецепторы (в частности, через рецептор витамина D). Недавно появились сообщения о влиянии физической нагрузки на микробиоту, что может являться звеном, связывающим питание и иммунную систему с двигательным режимом. Здесь интересна роль короткоцепочечных жирных кислот, таких, как бутират и ацетат, поскольку в данной работе мы обнаружили существенные различия лиц с НДСТ и без нее именно по концентрации транспортера митохондриального короткоцепочечных жирных кислот — карнитина.

Кроме того, для того, чтобы лучше понять энергетический баланс, при НДСТ и без нее, было бы целесообразно изучить рацион питания обследуемых и выделить процент поступающих в организм питательных субстратов, а также оценить содержание в них различных витаминов. Особый интерес представляет изучение особенностей аутоагонной регуляции, клеточной биоэнергетики и метаболического профиля у лиц с различным ИМТ, что пока не входило в задачи настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kyung M.C. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. *EndocrinolMetab* (Seoul). 2016 Mar; 31(1): 1–6.
2. Pedersen B.K., Sreensberg A., Fischer C. et al. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6//*ExercImmunol Rev*. 2001. Vol. 7. pp.18-31
3. Karstoft K., Pedersen B.K. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ// *CurrOpinClinNutrMetab Care*. 2016. Vol. 19(4). p. 270-5.
4. Steensberg A., Keller C., Starkie R.L. et al. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle// *Am J Physiol Endocrine Metab* 2002;283:E1272-E1278
5. Jurimae J., Hills A.P., Jurimae T. Cytokines, growth mediators and physical activity in children during puberty//*Medicine and sport science* 2010. Vol 55, p. 55
6. Чурилов Л.П. О системном подходе к общей патологии: необходимость и принципы патоинформатики// *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2009. № 3. С. 5-23.
7. Беляева И.В., Строев Ю.И., Чурилов Л.П.. Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани// *мед альянс*, 2014
8. Творогова Т.М. Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков// *«РМЖ»* № 24, 2012, с. 1215
9. Кадурина Т. И. Горбунова В. Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани // *Казан. мед. журн*. 2007. Т. 88, № 5 (приложение). С. 2–5.
10. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. ЭЛБИ-СПб. 2004. 384 с.
11. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Кононова Ю.А.,

REFERENCES

1. Kyung M.C. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. *EndocrinolMetab* (Seoul). 2016 Mar; 31(1): 1–6.
2. Pedersen B.K., Sreensberg A., Fischer C. et al. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Exerc Immunol Rev*. 2001. Vol. 7, pp. 18-31
3. Karstoft K., Pedersen B.K. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ// *CurrOpinClinNutrMetab Care*. 2016, Vol. 19(4), pp. 270-5.
4. Steensberg A., Keller C., Starkie R.L. et al. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Amer. J Physiol Endocrine Metab* 2002;283:E1272-E1278
5. Jurimae J., Hills A.P., Jurimae T. Cytokines, growth mediators and physical activity in children during puberty. *Medicine and sport science* 2010. Vol. 55, p. 55
6. Churilov L.P. O sistemnom podhode v obshchejpatologii: Neobhodimost' I printsipi patoinformatiki [On the systemic approach in General Pathology: Necessity and Principles of Pathoinformatics]. *Vestnik. Sankt-PeterburgskogoUniv.Series 11. Meditsina*. 2009, No. 3, pp. 5-23. [in Russian]
7. Belyaeva I.V., Stroeve Y.I., Churilov L.P. Pervichnyi spontannyi pnevmotoraks I displaziasoedinitel'noitkani [Primary spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia. *Med. Alliance* 2014; 1: 43–53. [in Russ]
8. Tvorogova T.M. Vorob'eva A.S. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani s pozicii dizjelementoza u detej i podrostkov [Non-syndromal connective tissue dysplasia treated as dyselementosis in children and adolescents]. *Rus. Med. Zhurnal*; 2012, No. 24, p. 1215 [in Russ]
9. Kadurina T.I. Gorbunova V.N. Sovremennye

Муджикова О.М. и соавт. Клиническая патофизиология ювенильного метаболического синдрома: роль юношеского диспитуитаризма, дисплазии соединительной ткани и аутоиммунного тиреоидита// Патол. физиол. и эксперим. терап. 2011; 3: 3 – 15

12. Даниленко О.В., Чурилов Л.П., Варзин С.А и соавторы. Особенности костного метаболизма у молодых спортсменов при дисплазии соединительной ткани//Теория и практика физической культуры. 2015. № 2. С. 57–59.

13. Абдуалимов Т.П., Григорьева О.Е., Даниленко О.В. Дисплазии соединительной ткани, щитовидная железа и спорт//Științaculturiifizice. 2011. № 8. С. 161.

14. Наследственные нарушения соединительной ткани: ссылка Российские рекомендации, разработанные комитетом экспертов ВНОК. Секция «Дисплазии соединительной ткани сердца». —М., 2012. — 75 с.)

15. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей// ЭЛБИ-СПб, 2014. – 384 с.

16. Ju X., Ijaz T., Sun H., Lejeune W. et al. IL-6 regulates extracellular matrix remodeling associated with aortic dilation in a fibrillin-1 hypomorphicmgR/mgR mouse model of severe Marfan syndrome// J Am Heart Assoc. 2014 21;3(1)

17. Aarden L., Helle M., Boeije L. et al. Differential induction of interleukin-6 production in monocytes, endothelial cells and smooth muscle cells // Eur. Cytokine Netw. 1991. Mar-Apr. Vol. 2(2). P. 115–120

18. Ostrowski K., Rohde T., Asp S. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans // Journal of Physiology. 1999. Vol. 515, N 1. P. 287–291.

19. Croisier J.L., Camus G., Venneman I. et al. Effects of training on exercise-induced muscle damage and interleukin 6 production // Muscle & Nerve. 1999. Vol. 22. P. 208–212

20. Nielsen A.R., Pedersen B.K. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15// ApplPhysiolNutrMetab. 2007 Oct;32(5):833-9.

21. Komai T., Okamura T., Yamamoto K. et al. The effects of TGF-βs on immune responses. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2016;39(1):51-8.

22. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Котельникова Н.Ю., Бакулина Е.Г. Показатели минерального, костного и гомоцистеинового метаболизма и формирование конституции при дисплазии соединительной ткани. Казан. мед. ж. 2007; 88(55): 6–8.

23. Sharabiani M.T., Vermeulen R., Scoccianti C. et al. Immunologic profile of excessive body weight// Biomarkers 2011, Vol. 16 (3), pp. 43–51.

24. Oliveira I.C. Sciavolino P.J., Lee T.H. et al. Downregulation of interleukin 8 gene expression in human fibroblasts: unique mechanism of transcriptional inhibition by interferon //PNAS USA. 1992, Vol. 89, №19, pp. 9049-9053.

predstavlenija o displazii soedinitel'noj tkani [Current concepts in connective tissue dysplasia]. Kazan. med. zhurn. 2007, Vol. 88, No. 5 (prilozhenie), pp. 2–5. [in Russ]

10. Stroev Ju.I., Churilov L.P. Jendokrinologija podrostkov [Endocrinology of adolescents]. Saint Petersburg: JeLBI-SPb Publishers. 2004. 384 p. [in Russ]

11. Stroev Ju.I., Churilov L.P., Kononova Ju.A., Mudzhikova O.M. et al. Klinicheskajapatofiziologijajuvenil'nogometabolicheskogosindroma: rol'junosheskogodispituitarizma, displazii soedinitel'noj tkani i autoimmunnogotiroidita [Clinical pathophysiology of juvenile metabolic syndrome: Roles of adolescent dyspituitarism, connective tissue dysplasia and autoimmune thyroiditis] Patol. fiziol. i jeksperim. terap. 2011; 3: 3 –15. [in Russ]

12. Danilenko O.V., Churilov L.P., Varzin S.A et al. Osobennosti kostnogo metabolizma u molodyh sportsmenov pridislazii soedinitel'noj tkani [Characteristics of osseous tissue metabolism in young athletes with connective tissue dysplasia]. Teorija i praktikafizicheskojkul'tury. 2015. No. 2. pp. 57–59. [in Russ]

13. Abdualimov T.P., Grigor'eva O.E., Danilenko O.V. Displazii soedinitel'noj tkani, shhitovidnaja zheleza i sport [Connective tissue dysplasia, thyroid gland and sports]. Științacul-turiifizice [Chisineu]. 2011. No. 8. p. 161. [in Russ]

14. Nasledstvennye narushenija soedinitel'noj tkani: Rossijskie rekomendacii, razrabotannye komitetom jekspertov VNOK. Sekcija «Displazii soedinitel'noj tkani serdca» [Hereditary disorders of connective tissue: Russian recommendations composed by expert board of the All-Russia's scientific society of cardiologists, section: "Heart connective tissue dysplasia". Moscow: VNOK Publisher, 2012. 75 p. [in Russian]

15. Stroev Yu.I., Churilov L.P. Sistemnajatopatologija soedinitel'nojtkani. Rukovodstvoldjavrachej [Systemic Pathology of Connective Tissue: Guide for Physicians]. Saint-Petersburg: JeLBI-SPb Publishers, 2014. 384 P. [in Russ]

16. Ju X., Ijaz T., Sun H., Lejeune W. et al. IL-6 regulates extracellular matrix remodeling associated with aortic dilation in a fibrillin-1 hypomorphicmgR/mgR mouse model of severe Marfan syndrome. J Amer Heart Assoc. 2014 21; 3(1)

17. Aarden L., Helle M., Boeije L. et al. Differential induction of interleukin-6 production in monocytes, endothelial cells and smooth muscle cells. Eur. Cytokine Netw. 1991. Mar-Apr. Vol. 2(2). pp. 115–120

18. Ostrowski K., Rohde T., Asp S. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. Journal of Physiology. 1999. Vol. 515, No. 1. pp. 287–291.

19. Croisier J.L., Camus G., Venneman I. et al. Effects of training on exercise-induced muscle damage and interleukin 6 production. Muscle & Nerve. 1999. Vol. 22. pp. 208–212

20. Nielsen A.R., Pedersen B.K. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. ApplPhysiolNutrMetab. 2007 Oct; 32(5): 833-9.

21. Komai T., Okamura T., Yamamoto K. et al.

The effects of TGF- β s on immune responses. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2016;39(1):51-8. [in Japanese]

22. Jakovlev V.M., Nechaeva G.I., Kotel'nikova N. Ju., Bakulina E.G. Pokazateli miner-al'nogo, kostnogo i gomocisteinovogometabolizma i formirovanie konstitutivnykh iipridisplazii soedinitel'noj tkani [Parameters of mineral, bone, and homocystein metabolism and somatotype formation in connective tissue dysplasia]. *Kazan. med. zh.* 2007; 88(55): 6–8. [in Russ]

23. Sharabiani M.T., Vermeulen R., Scoccianti C. et al. Immunologic profile of excessive body weight. *Biomarkers* 2011. Vol 16 (3). pp. 43–51.

24. Oliveira I.C. Sciavolino P.J., Lee T.H et al. Downregulation of interleukin 8 gene ex-pression in human fibroblasts: unique mechanism of transcriptional inhibition by interferon γ . *PNAS USA*. 1992. Vol. 89. No. 19. pp. 9049-9053.

Авторы

Васина Анастасия Юрьевна
Академия молекулярной медицины
Врач по специальности спортивная медицина, аспирант
Российская Федерация, 191144, г. Санкт-Петербург, Мытнинская ул., 12/44
Stuwa1@yandex.ru

Чурилов Леонид Павлович

Санкт-Петербургский государственный университет
Кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой патологии
Российская Федерация, 199034, Университетская наб., 7-9
elpach@mail.ru

Утехин Владимир Иосифович

Санкт-Петербургский государственный университет
Кандидат медицинских наук, доцент
Российская Федерация, 199034, Университетская наб., 7-9
utechin44@mail.ru

Строев Юрий Иванович

Санкт-Петербургский государственный университет
Кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологии
Российская Федерация, 199034, Университетская наб., 7-9
svetlanastroeva@mail.ru

Бабак Светлана Валерьевна

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта
Кандидат медицинских наук, доцент
Российская Федерация, 236016, г. Калининград, ул. А.Невского, 14
svetiana.v.babak@gmail.com

Authors

Anastasiya Y. Vasina
Academy of Molecular Medicine
Physician, Sports Medicine and Exercise Therapy, postgraduate student
Mitninskaja str., 12/44, St-Petersburg, Russian Federation, 191144
Stuwa1@yandex.ru

Leonid P.Churilov

St-Petersburg State University
M.D., Cand.Sci. (Med.), Associate Professor; Head of Pathology Dept.
Universitetskaja nab. 7-9, St-Petersburg, Russian Federation, 199034
elpach@mail.ru

Vladimir J.Utekhin

St-Petersburg State University
Cand.Sci. (Med.), Associate Professor
Universitetskaja nab. 7-9, St-Petersburg, Russian Federation, 199034
utechin44@mail.ru

Yury I.Stroev

St-Petersburg State University
M.D., Cand.Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Pathology Dept.
Universitetskaja nab. 7-9, St-Petersburg, Russian Federation, 199034
svetlanastroeva@mail.ru

Svetlana V. Babak

Immanuel Kant Baltic Federal University
M.D., Cand.Sci. (Med.), Associate Professor
str. A. Nevskogo 14, Kaliningrad, Russian Federation, 236016
svetiana.v.babak@gmail.com

Ларионова Валентина Ильинична
Академия молекулярной медицины
Доктор медицинских наук, профессор
Российская Федерация, 191144, г. Санкт-Петербург,
Мытнинская ул., 12/44
vlarionova1@yandex.ru

Valentina I. Larionova
Academy of Molecular Medicine
M.D., Cand.Sci. (Med.), Dr. Sci. (Med.), Professor
Mitninskaja str., 12/44, St-Petersburg, Russian
Federation, 191144
vlarionova1@yandex.ru

Цителадзе Алексей Асланович
Санкт-Петербургское Суворовское Военное Училище
МО РФ
Руководитель медицинской службы, кандидат меди-
цинских наук
Российская Федерация, 191023, Санкт-Петербург, ул.
Садовая, 26
tsitalex@mail.ru

Alexey A. Citeladze
Saint Petersburg Suvorov Military School, Ministry of
Defense of Russian Federation
The Head of Medical Care, M.D., Cand.Sci.(Med.)
Sadovaja str. 26, St-Petersburg, Russian Federation,
191023
tsitalex@mail.ru

Писаренко Ирина Анатольевна
Детская поликлиника №8
Российская Федерация, 191193, ул. Чайковского 73
Врач-педиатр
pnl-75@mail.ru

Irina A. Pisarenko
Children's outpatient clinic #8
Physician, M.D. (Paediatrics)
str. Chaikovskogo 73, St-Petersburg, Russian
Federation, 191193
pnl-75@mail.ru

Разоренова Татьяна
Академия молекулярной медицины
Российская Федерация, 191144, г. Санкт-Петербург,
Мытнинская ул., 12/44
Кандидат технических наук, специалист
raztase@yandex.ru

Tatyana S. Razoryonova
Academy of Molecular Medicine
Cand.Sci. (Techn.)
Mitninskaja str., 12/44, St-Petersburg, Russian
Federation, 191144
raztase@yandex.ru