

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И СООБЩЕНИЯ

SCIENTIFIC REVIEWS AND REPORTS

DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-2-303-335

УДК 577.11

МЕТААНАЛИЗ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MSTN RS1805086 С СИЛОВЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СПОРТСМЕНОВ

М.О. Аксенов

Обоснование. Варианты K/R гена миостатина (MSTN) (rs1805086) связаны с количеством мышечной массы у людей и ответной реакцией организма человека во время силовых тренировок, коррелируют с показателями силовых способностей скелетных мышц спортсменов. Тем не менее недостаточно достоверных данных, чтобы продемонстрировать, являются ли аллельные варианты K и R гена MSTN rs1805086 действительно генетическими факторами, которые могут влиять на силовые показатели скелетных мышц спортсменов и количество мышечной массы.

Цель. Провести систематический обзор и сделать метаанализ ассоциации полиморфизма гена MSTN rs1805086 с силовыми показателями спортсменов.

Материалы и методы. В проведенном исследовании проанализирована 71 научная публикация о миостатине и проведен метаанализ генотипа MSTN K153R rs1805086 у спортсменов тяжелоатлетических видов спорта и контрольной группой.

Результаты. Установлено, что у спортсменов экспериментальной группы более высокая частота минорного аллеля R по сравнению с контрольной (ОШ=2.02, P = 0,05).

Заключение. Таким образом, полученные результаты убедительно демонстрируют, что имеется связь между исследуемым полиморфизмом и силовыми показателями спортсменов, следовательно, дальнейшие попытки ее изучения научно обоснованы.

Ключевые слова: миостатин; мышцы; сила; гипертрофия; гиперплазия; тренировка; K153R; MSTN; GDF-8; rs1805086; метаанализ

Для цитирования: Аксенов М.О. Метаанализ ассоциации полиморфизма гена MSTN rs1805086 с силовыми показателями спортсменов // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13, № 2. С. 303-335. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-2-303-335

METAANALYSIS OF MSTN RS1805086 GENE POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH STRENGTH INDICATORS OF ATHLETES

M.O. Aksenov

Rationale. K/R variants of myostatin gene (MSTN) (rs1805086) are connected with the amount of muscle mass in humans and the response of human body during strength training, they also correlate with the indicators of strength abilities of skeletal muscles of the athletes. However, there are not enough reliable data to demonstrate whether K and R allelic variants of the MSTN rs1805086 gene are valid genetic factors that can affect strength indicators of athletes' skeletal muscles and the amount of muscle mass.

The purpose. To conduct a systematic review and metaanalysis of the association of the MSTNrs1805086 gene polymorphism with the strength indicators of the athletes.

Materials and methods. The study under consideration has analyzed 71 research articles on myostatin and performed a metaanalysis of MSTN K153R rs1805086 K/R genotype in weightlifting athletes and in a control group.

The results. It was found out that the athletes of an experimental group had a higher frequency of R minor allele in comparison to the control group (OR = 2.02, P = 0.05).

Conclusion. Thus, the results obtained convincingly demonstrate that there is a connection between the studied polymorphism and the strength indicators of athletes, therefore, further attempts to study it are scientifically proven.

Keywords: myostatin; muscle; strength; hypertrophy; hyperplasia; training; metaanalysis

For citation. *Aksenov M. O. Metaanalysis of MSTNrs1805086 gene polymorphism association with strength indicators of athletes. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2021, vol. 13, no. 2, pp. 303-335. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-2-303-335*

История открытия

Наряду со спортивной тренировкой, воздействием окружающей среды, питанием и профессиональной деятельностью человека большое влияние на силовые показатели скелетных мышц спортсменов также оказывают генетические факторы [1]. Изучение генетических основ развития силовых способностей спортсменов – полиморфизмов генов и их связей с резистентностью организма к физическим нагрузкам в целом – вполне обоснованно следует рассматривать как одну из важных и значимых областей современной науки о спорте [2].

Значительным успехом в изучении генетических факторов увеличения мышечной массы и развития силовых способностей можно считать обнаруженный в 1997 году белок миостатин, который кодируется геном MSTN, расположен в 2 хромосоме 2q32.2, кодирует 375 аминокислот в трех экзонах и занимает участок около 8 kb [3].

Этот ген был назван миостатином за его способность ингибировать дифференцировку и рост мышц [4], в то время как избыточная экспрессия миостатина связана с мышечной атрофией [5]. Вместе с тем эти исследования подтвердили центральную, критическую роль миостатина в подавлении роста мышц [6, 7].

Особый интерес к миостатину возник в связи с тем, что уже в самых первых публикациях, посвященных этому фактору, был сделан вывод о том, что отсутствие миостатина влияет на увеличение мышечной массы за счет гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон [8]. Интерес к изучению миостатина виден по динамике публикаций, в которых изложено детальное изучение как самого миостатина, так и возможностей использования обнаруженного феномена в различных биомедицинских и спортивных целях, включая генный допинг [9].

Способность миостатина ограничивать рост мышечной массы сразу привлекло внимание исследователей в качестве потенциальной мишени для применения в спорте и спортивной медицине.

Миостатин, также известный как фактор дифференцировки роста-8 (GDF-8), представляет собой гормон белковой природы, действующий как негативный регулятор роста мышц. Впервые об этом было сказано в рабо-

те McPherron [10] и др. Авторы обнаружили, что мутация в гене миостатина приводит к увеличению размеров мышечной ткани. Эти исследования на начальных этапах в основном были проведены на животных, а позже на людях. Особый интерес к миостатину вызван в области спорта, где изучается его связь со спортивными результатами особенно в таких видах спорта, где требуется мышечная сила и масса [10].

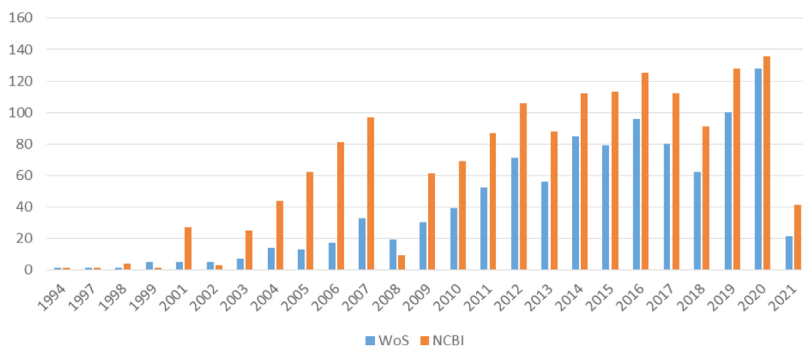


Рис. 1. Динамика публикаций по миостатину (данные на апрель 2021 г.)

Было установлено, что мутации в миостатиновом гене приводят к значительному увеличению мышечной массы [11]. Он является важным геном, влияющим на миогенез, его роль заключается в регуляции роста и дифференцировки в мышечных клетках [12]. В частности, генетическая предрасположенность к набору мышечной массы обусловлена низкой экспрессией миостатина и является преимуществом в проявлении силовых способностей [13].

В спорте скелетные мышцы имеют большое значение [14]. Поскольку миостатин наиболее распространен в скелетных мышцах, то его изучение вызывает большой интерес с точки зрения спортивной науки. Однако его экспрессия была отмечена также в сердечной мышце и жировой ткани [15, 16].

Растущий интерес к миостатину отражен в большом количестве опубликованных научных работ, представленных в базе Web of Science и PubMed, из которых больше трети работ издано с января 2003 г. (рис. 1). Обзор литературы подтверждает роль миостатина как эндогенного отрицательного регулятора массы скелетных мышц, действующего в качестве антианаболического агента, подавляющего мышечные сателлитные клет-

ки, их активацию и репликацию, а также синтез ДНК и белка, что воздействует на миогенную дифференцировку [18].

Исследователи из Тайваня установили, что миостатин отрицательно коррелировал с возрастом и процентом жировой массы у здоровых молодых мужчин [19]. Результаты экспериментов позволили доказать, что референсное значение концентрации миостатина в сыворотке крови у здоровых молодых мужчин составляет $12,3 \pm 3,6$ нг / мл и отрицательно коррелирует с возрастом [20].

Большое внимание заслуживают факторы, способствующие ингибированию экспрессии миостатина, к таким факторам, по данным литературных источников, можно отнести гиподинамию, заболевания различного генеза, состояние невесомости и старение [9, 21]. На уровень миостатина в скелетных мышцах также оказывают влияние физические упражнения силовой направленности [22].

Ингибиторы миостатина

Существует ряд факторов, действующих в качестве ингибиторов синтеза миостатина, к ним относятся фактор усиления миоцитов 2 (MEF2), гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR γ), MyoD, а также гормоны: инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), ангиотензин II, гормоны щитовидной железы, эритропоэтин [23], половые стероиды: фоллистатин и эстрадиол [24].

Одними из основных факторов в спорте, существенно влияющими на уровень миостатина, являются физические нагрузки силовой направленности, гипоксия и пищевые добавки. Более того, на выработку миостатина влияют незаменимые аминокислоты, которые часто принимают спортсмены после интенсивных тренировок [25].

В настоящее время привлекает внимание исследование антител к миостатину, например MYO-029, BYM338, однако их эффективность малоизучена [26, 27]. Помимо антител другие ингибиторы миостатина, такие как, например, гормон фоллистатин, также способны подавлять его активность [28-30].

Недавно проведенные исследования доказали, что незаменимые аминокислоты способны подавлять экспрессию миостатина в скелетных мышцах человека [31, 32].

В спорте высших достижений ингибирование миостатина запрещено ВАДА (<https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list/prohibitedat-all-times/hormone- and-metabolic-modulators>).

Из-за большого количества скелетных мышц и функций миокинов миостатин представляет собой потенциальный генетический маркер спортивных способностей в силовых видах спорта. Некоторые исследования, связанные с изучением миостатина и его связей между гипертрофией и силой скелетных мышц, кажутся противоречивыми [21, 33, 34]. Вот почему в нашем исследовании мы обратили внимание на данные, касающиеся влияния генотипа K153R rs1805086 на проявление силы скелетных мышц у спортсменов.

Механизм действия миостатина на массу и силу скелетных мышц

Известно, что физическая нагрузка приводит к гипертрофии мышц. Это ярко выражено при выполнении физических нагрузок силовой направленности. Данный вид упражнений вызывает механическое повреждение саркомеров и сарколеммы. Спустя определенный промежуток времени баланс смещается в сторону синтеза белка, как следствие, происходят фенотипические изменения скелетных мышц – увеличиваются объем и мышечная сила. В этих процессах выделяется активный миостатин, который действует на сателлитные клетки и фибробласты, находящиеся рядом с поврежденной зоной. Миостатин может вызывать деградацию белка в миофибриллах. Он важен для нормального функционирования мышечных волокон, так как он выводит из мышечной клетки ненужные, отработавшие белки [35].

Миостатин является одним из основных факторов мышечной атрофии. В исследованиях с участием людей установлено, что к 25-му дню неподвижного режима уровень миостатина повышается на 12%. Миостатин может регулировать работу не только мышечных волокон, но и близлежащих к ним клеток, к которым относятся фибробласты и клетки-спутники, или сателлиты. Зрелые мышечные волокна являются продуктом конечной дифференцировки.

Увеличение размеров мышц достигается благодаря слиянию пролиферирующих клеток-сателлитов с волокном. Стимулом для пролиферации клеток-сателлитов у взрослых организмов является прежде всего микротравма на уровне отдельного мышечного волокна. При активации клеток-сателлитов и выходе из состояния покоя в них начинают работать гены, характерные для миобластов. Так, клетки-сателлиты становятся миобластами, они мигрируют к поврежденным участкам мышечной ткани и в зависимости от степени повреждения или сливаются с поврежденным мышечным волокном (гипертрофия), или между собой, создавая новые

волокон (гиперплазия). Таким образом, клетки-сателлиты обеспечивают поддержание функционального состояния скелетных мышц взрослого организма. Они необходимы для восстановления поврежденных мышечных волокон и являются источником дополнительных ядер при гипертрофии мышц в результате тренировочных занятий. Доказано, что миостатин отрицательно влияет на пролиферацию клеток-сателлитов [36]. В ходе физической нагрузки силовой направленности происходит механическое растяжение мышцы и микрповреждение. Есть также данные о том, что миостатин негативно регулирует активацию покоящихся сателлитных клеток, не давая им развиваться. Такое тормозное действие необходимо для нормального процесса мышечной регенерации, поскольку преждевременное слияние сателлитных клеток с миофибриллами может привести к нарушению функционирования мышечного волокна (рис. 2).

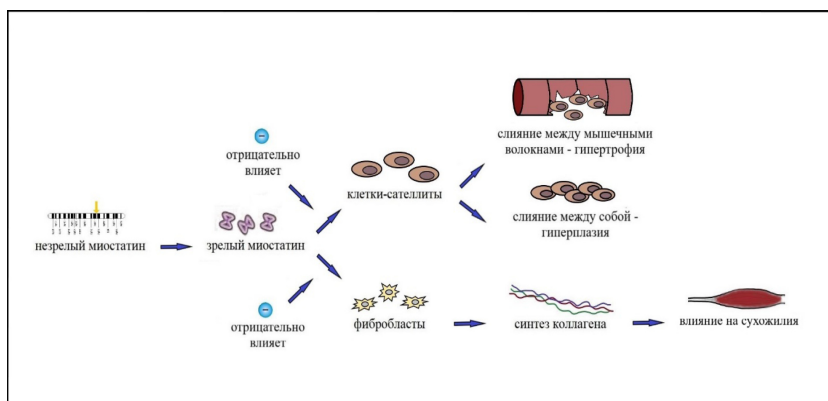


Рис. 2. Молекулярные механизмы силовых способностей спортсменов

В целом нужно отметить, что механизм, с помощью которого миостатин контролирует количество мышечных волокон, малоизучен. Он синтезируется как неактивный белок и переходит в активную зрелую форму двумя этапами [17]. Миостатин попадает в кровоток как латентный белок-предшественник, а затем подвергается протеолитическому процессу, превращаясь в зрелый пептид, который связывается с рецептором внеклеточного активина типа II (ActRIIB). Связывание миостатина с ActRIIB индуцирует внутриклеточную активацию белков, посредством этого пути миостатин модулирует пролиферацию и дифференцировку миобластов и в конечном итоге мышечную массу [31, 37, 38].

Влияние миостатина на сухожилия и кости

Важным компонентом в проявлении максимальных силовых способностей скелетных мышц являются сухожилия. У спортсменов тяжелоатлетических и скоростно-силовых видов спорта, обладающих высокими показателями силы скелетных мышц, часто встречаются травмы сухожилий по причине того, что сила мышц превышает их прочность. При тренировке с силовыми физическими нагрузками происходит пролиферация фибробластов, а также увеличение синтеза коллагена и, соответственно, увеличение площади поперечного сечения сухожилий, сопровождающееся возрастанием их жёсткости. Это позволяет сухожилиям выдерживать физические нагрузки высокой интенсивности и уменьшает риск повреждения сухожилий [39].

Миостатин может изменять механических свойства сухожилий, а именно: ухудшает их способность к растяжению, что увеличивает риск их повреждения. Такие данные подвергают сомнению целесообразность ингибирования миостатина в спортивных целях [36]. Точные механизмы влияния миостатина на сухожилия и связки пока неизвестны, необходимы дальнейшие исследования для оценки регулирующей роли миостатина в этих процессах [40]. При изучении регенерации мышц и фибробластов сухожилий предполагается, что миостатин влияет на экспрессию коллагена 1-го типа. В недавних исследованиях сообщалось, что локальные инъекции экзогенного миостатина во время заживления сухожилий увеличивают площадь поперечного сечения сухожилия [41].

Как в исследованиях на людях, так и на животных имеются данные, свидетельствующие о том, что миостатин является важным регулятором не только мышечной массы, но и плотности костей. Механизмы, с помощью которых миостатин регулирует формирование кости, не совсем понятны, но ясно, что миостатин оказывает прямое влияние на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток [42, 43], миостатин и его рецептор экспрессируются во время регенерации кости [43]. Таким образом, миостатин является фактором, влияющим на формирование плотности костей. Повышенная минеральная плотность костной ткани, возможно, является прямым эффектом влияния миостатина на кости. Хотя некоторые особенности фенотипов могут быть связаны с повышенной биомеханической нагрузкой, например, у спортсменов-тяжелоатлетов или воздействием других факторов, например, механического фактора роста или гормона роста. Эти вопросы предстоит еще изучить более детально, но если в ряде исследований будет доказано,

что миостатин действительно оказывает влияние на кости, то можно предположить, что ингибиторы миостатина будут полезны не только для увеличения мышечной массы, но и плотности костей. Это предположение подтверждается недавними данными, показывающими, что миостатин значительно увеличивает объем кости при заживлении малоберцовой кости [44].

Мутации миостатина

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что ряд миссенс-замен в экзонах 1 и 2 гена миостатина вызывает наибольший интерес для подтверждения связи с силовыми способностями спортсменов, мышечной гипертрофией [45] и восстановлением после интенсивных силовых физических упражнений. Особый интерес этого гена представляют собой полиморфизмы K153R, A55T, E164K, P198A, I225T и c.373 + 5 [21, 46, 47].

Мутация MSTN (rs397515373, c.373 + 5 G>A)

Эта мутация очень редко встречается, в среднем 0,0004% в популяции. Надо взять выборку 500 000 человек, чтобы найти мутацию у кого-нибудь. В 2004 г. была опубликована работа, в которой был описан случай мутации гена миостатина у ребенка [48]. В обеих копиях гена миостатина у новорожденного мальчика были мутации, подавляющие синтез функционирующего белка миостатина. У этого ребенка наблюдали увеличенные мышцы бедер и верхних конечностей уже при рождении. Исследование этого ребенка методом ультразвукографии показало, что поперечное сечение четырехглавой мышцы бедра составляла 7,2 SD, что было выше среднего (\pm стандартное отклонение) значения для 10 лиц, совпадающих по возрасту и полу с данным ребенком). Более того, толщина его подкожно-жировой клетчатки была на 2,88 стандартного отклонения ниже среднего значения по сравнению со сверстниками. Все рефлексы у ребенка были в норме, кроме тех, которые связаны с сухожилиями. Интересно, что эта мутация присутствовала и у других членов этой семьи. Один из родственников обладал необычайной силой, а 24-летняя мать ребенка была профессиональным атлетом и имела развитую мускулатуру, хотя и в меньшей степени, чем у сына. В данной работе впервые было показано, что мутация MSTN rs397515373 (c.373 + 5 G>A) приводит к росту мышечной массы и силы [49, 50].

Мутация MSTN A55T (rs180565, 163 G> A)

A55T играет важную роль для стабильности ингибирующей активности миостатина и влияет на зрелый миостатин [51].

В исследовании, посвященном физическим упражнениям, сообщалось, что испытуемые с генотипами АТ и ТТ полиморфизма А55Т имели большую мышечную гипертрофию, чем АА, после 8 недель упражнений с отягощениями [52]. Проведенные исследования показали, что полиморфизмы миостатина можно рассматривать как факторы, влияющие на фенотип скелетных мышц после упражнений с отягощениями. Однако предыдущие исследования SNP миостатина, связанные с мышечной гипертрофией в ответ на длительные физические упражнения силовой направленности, не подтвердили ярко выраженной гипертрофии мышц после силовых физических нагрузок [53].

Исследования азиатской выборки (n=500) показали, что полиморфизм А55Т может влиять на активность миостатина и оказывать влияние не только на массу скелетных мышц, но и на количество жировой массы в организме. Как показали результаты экспериментов, полиморфизм А55Т определяет генетическую предрасположенность к развитию избыточного ожирения и низкой мышечной массы у азиатов [54].

Китайские ученые установили, что люди с генотипом АТ + ТТ полиморфизма А55Т MSTN показали значительное увеличение толщины двуглавой мышцы ($0,292 \pm 0,210$ см, $P = 0,03$), но не квадрицепса ($0,254 \pm 0,198$ см, $P = 0,07$), по сравнению с носителями генотипа АА. Таким образом, полученные результаты предполагают возможную связь между полиморфизмом А55Т и гипертрофией мышц, вызванной силовыми тренировками у китайцев [52].

Корейские исследователи выяснили, что полиморфизм А55Т связан с процессами восстановления скелетных мышц после силовых тренировок. Выборка испытуемых была следующей: 48 молодых здоровых студентов колледжа (возраст $24,8 \pm 2,2$ года, рост $176,7 \pm 5,3$ см, вес $73,7 \pm 8,3$ кг) были включены в исследование, в котором выполнялось 50 повторений в силовых упражнениях. Полиморфизм А55Т был классифицирован на гомозиготный аллель миостатина А55Т (АА, n = 34, 72%), гетерозиготный аллель миостатина А55Т (АТ, n = 13, 26%) и гомозиготные мутантные носители (ТТ, n = 1, 2%). После силовых упражнений испытуемые с гетерозиготной АТ показали заметно более быстрое восстановление мышц по сравнению с группой АА ($p = 0,042$). Эти результаты доказывают, что генотип АТ полиморфизма

A55T связан с более быстрым восстановлением силы скелетных мышц после интенсивных силовых физических упражнений [55].

Турецким ученым не удалось выявить связь полиморфизма A55T с морфологическими данными спортсменов-армрестлеров [56], но в то же время авторы повторили ранее проведенные исследования [52, 55]. Также статистически значимых связей не удалось обнаружить у высококвалифицированных спортсменов в видах спорта с проявлением выносливости [57, 58].

Мутация MSTN E164K rs35781413

В ряде исследований, связанных с изучением влияния этого генотипа на фенотип спортсменов и людей, не занимающихся спортом, не удалось получить статистически значимых различий по результатам экспериментов [59]. Это также связано с очень низкой частотой встречаемости данного генотипа у людей. По данным ресурса <http://www.ensembl.org>, средняя встречаемость редкого аллеля составляет 1%. Такая низкая аллельная частота, очевидно, ограничивает возможность изучения больших групп людей, имеющих минорный аллель [47].

Существуют только косвенные предположения, что данная мутация может влиять на проявление мышечной массы и силы у людей. Эти предположения основаны на том, что данный полиморфизм может вносить весомый вклад в биохимическую изменчивость зрелого миостатина и, соответственно, отражаться на состоянии мышечной системы позвоночных. Но данное предположение требует дальнейшего изучения [9].

Мутация MSTN K153R (rs1805086, Lys153Arg c.458 A>G)

Более того, генотип RR гена MSTN rs1805086 чаще встречается у спортсменов экстра-класса в тяжелоатлетических видах спорта [60]. Некоторые исследователи выявили положительную связь аллеля K153R rs1805086 с проявлением силовых способностей и мышечной гипертрофией [13, 46, 52, 61], в то время как другие исследователи не обнаруживали какой-либо существенной связи [34, 46, 62]. В некоторых работах была доказана связь с высокими показателями в прыжках в высоту [46]. Исследования связи между K153R и фенотипами скелетных мышц у пожилых женщин европеоидной расы показали, что гетерозигота MSTN rs1805086 KR является благоприятным генотипом при повышенной мышечной массе в двуглавой мышце плеча [63].

В исследованиях, проведенных с участием 16 женщин и 34 мужчин кавказской, афроамериканской, афро-европейской национальностей, которые участвовали на чемпионатах Европы и Олимпийских играх в таких видах спорта, как футбол ($n = 4$), баскетбол ($n = 10$), теннис ($n = 6$), волейбол ($n = 6$), гребля на каноэ ($n = 2$), регби ($n = 10$), бейсбол ($n = 6$) и легкая атлетика (спринт, копье и толкание ядра) ($n = 6$), по сравнению с контрольной группой из 100 человек, из которых 40 женщин и 60 мужчин не занимающихся спортом, автору не удалось найти статистически значимых различий между элитными спортсменами и контрольной группой в отношении аллеля K153 и успешности выступлений на соревнованиях [61].

Исследования, направленные на изучение связи миостатина с патологиями мышц у здоровых пожилых людей, имеют противоречивый характер [64]. Было установлено, что связь с низким уровнем миостатина и низкой массой скелетных мышц наблюдалась только у мужчин, но не у женщин. Авторы указывают на необходимость дальнейшего исследования миостатина как биомаркера мышечной массы и силы [21].

Частота встречаемости

По данным базы данных Ensembl, частота встречаемости редкого аллеля 153R в среднем составляет 7% (3% – у европейцев и 22% – у африканцев), для надежного выявления связи этого полиморфизма с силовыми способностями и гипертрофией мышц необходимы большие размеры выборки.

Проведенные исследования не всегда могли доказать наличие связи между силой скелетных мышц спортсменов, мышечной массой и соревновательными результатами [33, 62]. Из-за низкой частоты встречаемости полиморфизма K153R у спортсменов циклических видов спорта европейской выборки авторы указывают на возможность использования оценки полиморфизма MSTN K153R для спортивного отбора и необходимость дальнейшего изучения этой мутации.

Частота встречаемости полиморфизма K153R MSTN

Проблема исследований мутаций гена миостатина заключается в низкой частоте встречаемости некоторых аллелей. Для получения нужного количества испытуемых и статистически значимых данных необходимо, чтобы выборка была специфичной, например, это должны быть высококвалифицированные спортсмены тяжелоатлетических видов спорта или

люди с долей скелетных мышц выше среднестатистических значений [57]. К таким выборкам, например, можно также отнести некоторые нации людей с учетом места проживания [34].



Рис. 3. Частота встречаемости полиморфизма K153R MSTN, по данным базы Ensembl (*All* – Общая картина; *AFR* – African; *AMR* – American; *EAS* – Asian; *EUR* – European)

Проблемы формирования выборки

В связи с тем, что частота встречаемости аллеля MSTN K153R rs1805086 в среднем составляет 7%, это создает проблемы для обнаружения людей с редким генотипом [33]. Одним из факторов, существенно влияющим на ассоциацию генотипов миостатина с мышечной массой и силой скелетных мышц, является пол и возраст. Участники экспериментов для выявления влияния миостатина на мышечную массу и силу показывают разные результаты в зависимости от пола и возраста [65, 66].

Противоречивые данные также были получены в тех случаях, когда испытуемые были представителями разных видов спорта [57]. Влияние миостатина на проявление силы скелетных мышц зависит от направленности вида спорта. В группе видов спорта, где требуется способность длительно поддерживать заданную мощность физической нагрузки, статистически значимых данных об ассоциации полиморфизмов MSTN с мышечной массой и силой не было обнаружено [62].

В некоторых работах сообщалось, что женские эстрогены влияют на экспрессию миостатина, вызванного физическими упражнениями силовой направленности [65]. Кроме того, различия в этнической принадлежности, размере выборки, массе тела и уровне физической активности могут быть потенциальными причинами различных результатов в работах, связанных с исследованием миостатина [67]. Авторы указывают, что при

оценке уровня миостатина следует принимать во внимание факторы питания. Пол также является важным фактором снижения мышечной силы и возрастного уменьшения мышечной массы. Мужчины обычно начинают терять мышечную массу после 40 лет, когда уровень тестостерона в сыворотке падает. Женщины могут постепенно терять 10–15% своей мышечной массы в возрасте от 25 лет до наступления менопаузы, после чего ежегодно увеличивается до 2%. Поэтому на количество мышечной массы влияют также пол и диета.

Кроме того, в исследованиях часто в качестве объекта рассматривается конкретная мышца человека, например, бицепс или квадрицепс, и это тоже является ограничивающим фактором для полноценной оценки связи миостатина с мышечной массой и силой всего организма в целом.

Отсутствие контрольной группы в некоторых работах не позволяет решить проблему статистической мощности анализа полученных данных [56]. Для получения наиболее достоверных данных нужны выборки большего размера.

Наконец, после проведенного тестирования в силовых упражнениях исследователи учитывают лишь некоторые показатели мышечного утомления, следовательно, есть ограничение в подтверждении механизма связи между конкретными силовыми показателями, генотипом миостатина и мышечной силой. Следует отметить, что большая часть научных публикаций в основном опирается на предыдущие исследования [67-69].

Есть работы, в которых авторы приходят к выводу о том, что аллель K153R MSTN не оказывает влияния на мышечные фенотипы у женщин, но при этом выборка испытуемых у них составляет 33 человека в возрасте 90-97 лет, с учетом того, что этот данный аллель встречается очень редко результаты таких исследований представляются весьма сомнительными [21].

Таким образом, проведение систематического обзора публикаций, связанных с влиянием аллеля K153R гена миостатина, позволяет сделать вывод о том, что полученные данные можно расценивать как противоречивые. При таком несоответствии возникает вопрос о том, являются ли аллельные варианты K и R гена MSTN rs1805086 действительно генетическими факторами, которые могут влиять на силовые способности человека и гипертрофию скелетных мышц.

Метаанализ преодолевает ограничение малого размера выборки путем объединения результатов ряда отдельных исследований для получения единой наилучшей оценки.

МЕТААНАЛИЗ

Цель работы

Целью данного исследования является обобщение связи полиморфизма K153R с силовыми показателями спортсменов путем проведения систематического обзора и метаанализа, которые потенциально могут позволить выявить более статистически достоверные данные по сравнению с отдельными исследованиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы

Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Web of Science, eLIBRARY.ru, SNPedia, Wiley Online Library, ресурс Europe PMC. Были использованы следующие ключевые слова для поиска публикаций: Myostatin, MSTN, GDF-8, K153R, rs1805086. Мы составили список публикаций по миостатину, в который вошла 71 научная статья, опубликованная до апреля 2021 г. в вышеуказанных базах данных. Для анализа и систематизации публикаций мы использовали библиографические менеджеры EndNote Viever X9.2 компании Clarivate Analytics и приложение Zotero. Кроме анализа содержания найденных публикаций мы также изучили списки литературных источников в них. После отбора всех потенциально подходящих статей был проведен анализ содержащихся в них сведений по аллелю K153R MSTN rs1805086 в контрольной и экспериментальной группах.

Критерии включения и исключения

Из 71 научной статьи в базах PubMed, Web of Science, eLIBRARY.ru, SNPedia, Ensembl, Wiley Online Library, ресурс Europe PMC мы отобрали публикации, которые были связаны непосредственно с изучением генотипа K153R (rs1805086). Во всех исследованиях, которые мы использовали, было указано: «Исследование было одобрено этическим комитетом».

Чтобы быть включенным в этот обзор, исследования должны были соответствовать следующим критериям:

1. Опубликованы с 1997 г. по апрель 2021 г.
2. Размер выборки не должен быть менее 10 человек, обязательно наличие в исследовании контрольной группы.
3. Полный текст должен быть доступен.
4. Участниками должны быть взрослые люди не пожилого возраста.
5. Субъекты должны были быть здоровыми людьми в момент исследования.

6. Исследования не должны быть проведены на животных.

Из 71 научной статьи 61 была исключена после первого этапа работы с базами данных. Критериями отклонения работ явились несоответствие названия публикации предмету исследования, эксперименты на животных и эксперименты с маленькой выборкой. Основным критерием отсева публикаций на первом этапе явилось то, что работы не были связаны с полиморфизмом K153R MSTN.

После анализа девяти полнотекстовых публикаций шесть были исключены после второго этапа. Эти статьи были посвящены либо экспрессии миостатина, либо в них было неадекватное методологическое качество экспериментов. В итоге, 4 публикации [13, 56, 61, 70] были включены в метаанализ. Блок-схема, показывающая алгоритм выбора публикаций для мета-анализа отражена на рисунке 4.

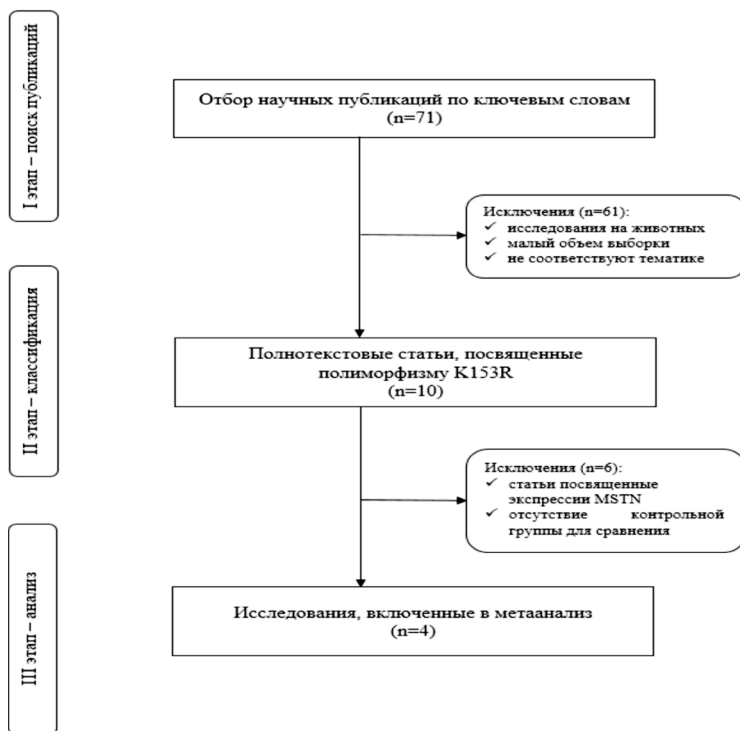


Рис. 4. Блок-схема, представляющая алгоритм выбора публикаций, включенных в метаанализ

Извлечение данных

Чтобы определить включение публикации в метаанализ, был изучен полный текст каждой работы на предмет общего содержания и соответствия критериям приемлемости, изложенным ранее. Следующие данные были получены из каждой подходящей статьи: авторы, год публикации, организация исследования, изучаемая популяция (количество испытуемых, этническая принадлежность, пол), номер и название полиморфизма, мышечный фенотип.

Фенотипическими данными, включенными в данный анализ, были скелетная мышечная масса, мышечная сила.

Статистический анализ

Мы использовали компьютерную программу Review Manager 5.4.1 (RevMan) для выполнения метаанализа, предложенную Кокрановским сообществом в 2014 году. В метаанализе были использованы данные о количестве генотипов в контрольной и экспериментальной группах. Для проверки «публикационной ошибки» (систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией положительных результатов) мы использовали анализ асимметрии воронкообразного графика [71]. Связь между полиморфизмом K153R и фенотипическими данными, а также силовыми способностями испытуемых оценивали по критерию отношение шансов (ОШ) и 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), сравнивая контрольную и экспериментальные группы между собой. Гетерогенность полученных данных оценивалась по показателю гетерогенности I^2 [72]. В тесте на общий эффект, который задавали по Z-критерию, значимыми считали двустороннее значение $P < 0,05$.

Мы также провели анализ статистической значимости каждого исследования, включенного в метаанализ, чтобы сравнить значимость этого исследования с обобщенными показателями. Степень статистической значимости каждого исследования оценивали по «Хи-квадрат критерию (χ^2)», при котором значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми. Статистический анализ по χ^2 -критерию проводился с использованием программного обеспечения SPSS 23.0.

Исходя из того, что в некоторых публикациях результаты генотипирования испытуемых были выражены в нуклеотидах, а в других работах авторы указывают на аминокислоты, при метаанализе мы использовали следующие обозначения: аминокислота «Lys» обозначалась буквой «K», а «Arg» - буквой «R». Таким образом, мутантный аллель обозначался буквой «R».

Результаты

Как указывалось ранее, частота мутантных гомозигот (RR) ниже 1% среди обычного населения, что безусловно ограничивает возможность изучения больших групп людей, имеющих вариант R. В то же время частота мутантного аллеля R, по данным Ensembl, в среднем составляет около 3–4% среди обычного населения Земли. Среди спортсменов силовых и тяжелоатлетических видов спорта частота встречаемости минорного аллеля R и гомозиготы RR существенно выше и может достигать 10% [70].

В этом исследовании мы установили, что спортсмены, имеющие аллель R MSTN, отличаются достоверно большей мышечной силой и массой, вызванной физическими тренировками силовой направленности, по сравнению с носителями аллеля K MSTN. Это указывает на то, что наличие аллеля R гена MSTN rs1805086 можно рассматривать как генетический маркер, ассоциированный с повышенной силой скелетных мышц и мышечной массой (ОШ=2.02, P = 0.05).

Обсуждение

Исследование случай – контроль

В контрольной группе афроамериканских спортсменов частота генотипа RR rs1805086 присутствовала в 2–3% случаев по сравнению с контрольными группами российских и кавказских выборок. Гетерозигота KR в контрольных группах афроамериканцев также встречалась чаще, чем в российских контрольных группах (таблица 1). Кроме того, генотипы rs1805086 KR / RR встречались значительно чаще также в афроамериканских выборках спортсменов (35 и 14% против 13,0 и 7,1% соответственно) (таблица 2).

Таблица 1.

**Распределение частот аллелей K153R MSTN
в группах спортсменов и контроля**

Исследование	Спортсмены				Контроль				χ^2 P
	генотип			n	генотип			n	
	KK	KR	RR		KK	KR	RR		
[13]	39	3	0	42	33	0	0	33	-
	13	7	0	20	9	6	3	18	0.157
[61]	43	7	0	50	92	6	2	100	0.166
[73]	120	4	14	138	99	4	0	103	0.004*
[74]	149	16	1	166	99	4	0	103	0.155
Обобщенные данные	364	37	15	416	332	20	5	357	0.030*

* P < 0,05 статистически значимые различия частоты аллеля R между спортсменами и контрольной группой

Таблица 2.

Распределение генотипов K153R MSTN в группах спортсменов и контроля

группа	Спортсмены				Контроль				χ^2 P	ссылка
	генотип			n	генотип			n		
	KK	KR/RR	(%)		KK	KR/RR	(%)			
Кавказцы	39	3	(7.1%)	42	33	0 (-)	33	0.118	[13]	
Афроамериканцы	13	7	(35.0%)	20	9	9 (50.0%)	18	0.700		
Кавказцы, афроамериканцы и маори	43	7	(14.0%)	50	92	8 (8.0%)	100	0.249	[61]	
Восточные русские	120	18	(13.0%)	138	99	4 (3.9%)	103	0.015*	[73]	
Западные русские	149	17	(10.2%)	166	99	4 (3.9%)	103	0.059	[74]	
Обобщенные данные	364	52	(12.5%)	416	332	25 (7.9%)	357	0.011*		

* $P < 0,05$ статистически значимые различия частоты генотипов KR / RR между спортсменами и контрольной группой

Проверка статистической значимости полученных данных по χ^2 -критерию при анализе каждой выборки отдельно не показала наличия статистически значимых данных, за исключением российской выборки 2017 г. [70], однако обобщение данных позволило получить статистически значимые данные: $P=0,030$ при анализе генотипов KK, KR и RR, и $P=0,0011$ при анализе генотипов KK и KR/RR.

При поиске литературы по нескольким базам данных найдено четыре подходящих исследования, в которых спортсмены тяжелоатлетических видов спорта сравнивались с контрольной группой. Признаком для сравнения был полиморфизм K153R MSTN. После объединения данных из найденных исследований группа спортсменов, имеющих редкий аллель R, составила 52 человека, а в группе контроля это количество составило 25 испытуемых (12,5 против 7,9% соответственно). Обобщенные данные имели статистически значимые различия $P=0.011$ по χ^2 -критерию. Редкая встречаемость данного аллеля не позволила получать статистически значимые различия по отдельности, за исключением выборки из восточных русских (Аксенов М. О., 2017). Объединение выборок в единую генеральную совокупность позволило повысить уровень статистической значимости анализируемых данных.

Не были включены в метаанализ данные Usac G. (2020), в которых автор исследовал 79 турецких спортсменов (армрестлеров) в возрасте 24 лет

в сравнении с контрольной группой, состоящей из 34 человек. Были проведены ассоциативные исследования по двум полиморфизмам гена миостатина A55T и K153R. Авторам не удалось найти статистически значимых связей между исследуемыми полиморфизмами и антропометрическими показателями. Возможно, причиной таких данных явилось отсутствие среди группы спортсменов генотипов с аллелем R [56].

Авторы обнаружили, что в настоящее время опубликованные данные о полиморфизме MSTN K153R и фенотипах мышц человека отражают противоречивые результаты [65]. В ряде исследований сообщалось о значительном влиянии вариантов MSTN и реакции мышечной массы в ответ на силовые тренировки независимо от пола, этим подтверждается гипертрофический ответ на силовую тренировку у взрослых людей обоих полов. Аллель 153R был связан с большей мышечной гипертрофической реакцией на тренировку [75].

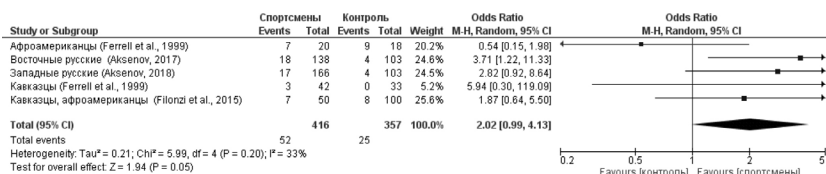
C. Santiago, J. R. Ruiz, G. Rodríguez-Romo и другие (2011) изучили связь между полиморфизмом MSTN K153R и «взрывной» силой ног, им удалось доказать в своих исследованиях на нетренированных мужчинах, что полиморфизм K153R *MSTN* связан со способностью вызывать «пиковую» мощность во время сокращений мышц, оцениваемый с помощью теста вертикального прыжка. Авторы указывают, что полиморфизмы Lys (K) и 153Arg (R), расположенные в экзоне 2 (замена rs1805086, 2379 A>G), влияют на фенотип скелетных мышц. Замена аминокислоты Lys (K) на 153Arg (R) обнаружена в активном зрелом пептиде белка миостатина, было установлено, что эта замена может влиять на протеолитический процессинг своим пропептидом или на способность связываться с внеклеточным рецептором активина типа II (ActRIIB), что, в свою очередь, индуцирует пролиферацию миобластов и дифференцировку мышечной массы.

Исследование, проведенное в Китае на 94 здоровых нетренированных мужчинах в возрасте 8–22 года, убедительно продемонстрировало, что увеличение толщины бицепса $\bar{X}=0,300\pm 0,131$ см и квадрицепса $\bar{X}=0,421\pm 0,281$ см ($P < 0,01$ для обеих мышечных групп) значительно выше среди лиц с генотипом KR, чем у лиц с генотипами KK полиморфизма K153R *MSTN*. Таким образом, полученные результаты доказали, что данный полиморфизм может не только привести к большему размеру скелетных мышц в условиях отсутствия тренировок, но также связан с более заметным увеличением мышечной массы после силовых тренировок у испытуемых, имеющих аллель R (аргинин) [52].

Частота генотипов rs1805086 KR/RR была значительно выше в группе спортсменов по сравнению с контрольной (таблица 2). Исключение составили афроамериканские спортсмены. Это может быть связано с тем, что, по данным ресурса Ensembl, частота встречаемости полиморфизма K153R на планете у афроамериканцев значительно выше, чем в других популяциях, и составляет в среднем 22% (рисунок 1).

Таблица 3.

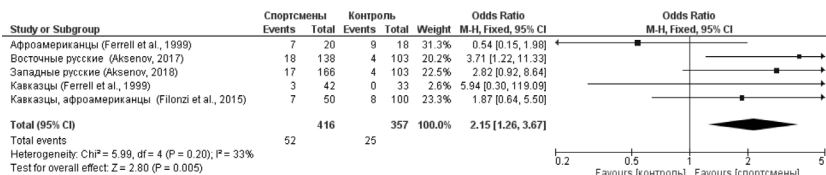
Метаанализ исследований ассоциации аллеля K153R MSTN с силой скелетных мышц и мышечной массой (рандомный эффект)



В целом для метаанализа были использованы пять исследований (случай – контроль), в которых приняли участие 416 спортсменов и 357 испытуемых из группы контроля. Генотипы KR/RR по сравнению с генотипом KK были достоверно выше в группе спортсменов (12,5%) по сравнению с контрольной (95% ДИ, P=0,011). Результаты метаанализа для модели рандомного эффекта: ОШ=2,02, P=0,05, Z=1,94 (табл. 3); для модели фиксированного эффекта: ОШ=2,15, 95% ДИ, P=0,05 (табл. 4). Коэффициент гетерохронности между исследованиями составил I² = 33%; P=0,20. Эти результаты показывают, что мутация аллеля R (то есть генотипов KR/RR) имеет статистически значимую связь с фенотипом спортсменов при развитии силовых способностей скелетных мышц и мышечной массой.

Таблица 4.

Метаанализ исследований ассоциации аллеля K153R MSTN с силой скелетных мышц и мышечной массой (фиксированный эффект)



Это первое исследование, демонстрирующее результаты метаанализа аллеля K153R MSTN с фенотипом и функциями скелетных мышц у спор-

тсменов. В частности, было установлено, что частота генотипов, способствующих увеличению мышечного объема и силы скелетной мускулатуры у спортсменов (генотипы KR и RR), была значительно выше в экспериментальной группе по сравнению с контрольной. Также были подтверждены данные, что мутация K153R чаще встречается у афроамериканцев, чем в других выборках. Кроме того, метаанализ с использованием пяти групп (две афроамериканские, кавказские и русские), включая в общей сложности 773 испытуемых спортсменов и 357 человек в группе контроля, доказал значительно более высокую распространенность генотипов KR / RR у спортсменов по сравнению с контрольной группой.

Полиморфизм K153R является значимым в развитии мышечной массы и силы. Ранее в ряде исследований также было показано, что редкий аллель R повышает ингибирование синтеза миостатина, тем самым приводя к увеличению скелетной мышечной массы и силы скелетных мышц [37]. Гипотеза о том, что эффективность силовых тренировок значительно выше у спортсменов, имеющих аллель R *MSTN* rs1805086, была подтверждена проведенным метаанализом.

R-аллель благоприятен для таких видов спорта, где важна мышечная сила и масса: бодибилдинг, пауэрлифтинг, тяжелая атлетика, армрестлинг, гиревой спорт, толкание ядра, бобслей и некоторые другие виды. Можно предположить, что эффективное влияние этого аллеля на способность стать успешным спортсменом в тяжелоатлетических и скоростно-силовых видах спорта основано на ингибировании синтеза миостатина, как было показано в некоторых предыдущих исследованиях. F. M. Ivey, S. M. Roth, R. E. Ferrell и другие в своих исследованиях также установили тенденцию влияния генотипа K153R *MSTN* на гипертрофическую реакцию скелетных мышц в ответ на силовые тренировки у женщин, имеющих гетерозиготу. Эксперименты доказали увеличение мышечной массы ног у испытуемых с генотипом KR в ответ на силовые тренировки. Это на 68% выше, чем у женщин с генотипом KK ($P=0,056$) [75]. Эти данные также указывают на значимую роль наличия редкого аллеля R *MSTN* в ответной гипертрофической реакции мышц испытуемых. Авторы отмечают, что полиморфизм K153R *MSTN* остается недостаточно изученным и нуждается в дальнейшем исследовании особенно у женщин с большой массой тела. Также интерес вызывает реакция мышечной системы в ответ на физические нагрузки силовой направленности с учетом генотипов *MSTN*.

Следует также отметить, что практически во всех найденных публикациях авторы указывали, что полученные данные в проведенных исследова-

дованиях могут быть ограничены уровнями статистической значимости применяемых методов статистической обработки. Это связано с низкой частотой встречаемости аллеля R MSTN. Следовательно, для решения этой проблемы необходимы дальнейшие исследования с большими размерами выборок. Кроме того, также, как и в большинстве исследований, связанных с полиморфизмом K153R MSTN у спортсменов, мы считаем, что необходимо проведение экспериментов, направленных на выявление ассоциаций между другими полиморфизмами MSTN и экспрессией белка миостатина с целью получения дополнительной информации о механизмах, с помощью которых полиморфизмы миостатина оказывают влияние на эффективность тренировочного процесса, направленного на увеличение мышечной массы и развитие силовых способностей спортсменов.

Заключение

Метаанализ данных по аллелю K153R MSTN (rs1805086) убедительно продемонстрировал, что генотипы KR и RR статистически значимо связаны с силовыми способностями спортсменов и их мышечной массой при выполнении физических тренировок силовой направленности. Объединение усилий и поиск людей с редким аллелем R MSTN позволят получить более значимую информацию о величине эффекта данного полиморфизма при силовых тренировках. Также должны быть изучены и другие полиморфизмы миостатина и его молекулярные механизмы, которые позволят более детально понять факторы, способствующие увеличению мышечной силы и массы.

Более глубокое понимание механизмов, контролирующих поддержание силовых способностей скелетных мышц, позволит повысить эффективность спортивного отбора, дополнить перечень молекулярных маркеров спортивных задатков и разработать более эффективные методики развития силовых способностей спортсменов.

Хорошо известно, что ингибирование экспрессии миостатина приводит к увеличению мышечной массы и улучшает регенерацию мышц. Возможно, предстоящие исследования необходимо будет проводить наряду с изучением связи миостатина и стволовых клеток, что позволит получить новые данные о молекулярных механизмах, с помощью которых миостатин влияет на пределы проявления спортивных способностей в тяжелоатлетических видах спорта. Лучшее понимание молекулярных механизмов ингибирования миостатина, в том числе физическими нагрузками силовой направленности вероятно, будет одним из перспективных направлений для

повышения профессиональной квалификации спортсменов тяжелоатлетических видов спорта.

Благодарности. Благодарю Александра Сергеевича Деханова и Владимира Яковлевича Колмакова, а также президента Федерации пауэрлифтинга России Геннадия Владимировича Ходосевич и председателя тренерского совета Сергея Викторовича Иванова за помощь в организации спортсменов, которые принимали участие в исследованиях. Я также благодарю доктора медицинских наук Ильдуса Ильясовича Ахметова за консультативную помощь при подготовке статьи.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-113-50619.

Funding. The reported study was funded by RFBR, project number 20-113-50619.

Список литературы / References

1. Beunen G., Thomis M. Gene powered? Where to go from heritability (H²) in muscle strength and power? // Exercise and Sport Sciences Reviews. 2004. Vol. 32, № 4. P. 148-154. <https://doi.org/10.1097/00003677-200410000-00005>
2. Mangine G. T., Hoffman J. R., Gonzalez A. M., Townsend J. R., Wells A. J., Jajtner A. R., Beyer K. S., Boone C. H., Miramonti A. A., Wang R., LaMonica M. B., Fukuda D. H., Ratamess N. A., Stout J. R. The effect of training volume and intensity on improvements in muscular strength and size in resistance-trained men // Physiological Reports. 2015. Vol. 3, № 8. P. 17. <https://doi.org/10.14814/phy2.12472>
3. Rodriguez J., Vernus B., Chelh I., Cassar-Malek I., Gabillard J. C., Sassi A. H., Seiliez I., Picard B., Bonnieu A. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways // Cellular and Molecular Life Sciences. 2014. Vol. 71, № 22. P. 4361-4371. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1689-x>
4. Yamada A. K., Verlengia R., Bueno C. R. Myostatin: genetic variants, therapy and gene doping // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012. Vol. 48, № 3. P. 369-377. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502012000300003>
5. Dalbo V. J., Roberts M. D., Sunderland K. L., Poole C. N., Stout J. R., Beck T. W., Bemben M., Kerksick C. M. Acute Loading and Aging Effects on Myostatin Pathway Biomarkers in Human Skeletal Muscle After Three Sequential Bouts of Resistance Exercise // Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences. 2011. Vol. 66, № 8. P. 855-865. <https://doi.org/10.1093/gerona/66r091>

6. Allen D. L., Hittel D. S., McPherron A. C. Expression and Function of Myostatin in Obesity, Diabetes, and Exercise Adaptation // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2011. Vol. 43, № 10. P. 1828-1835. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3182178bb4>
7. Zheng L.-F., Chen P.-J., Xiao W.-H. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass // *Acta Physiologica Sinica*. 2019. Vol. 71, № 4. P. 671–679. <https://www.actaps.com.cn/qikan/manage/wenzhang/2019-4-18.pdf>
8. Roth S. M., Martel G. F., Ferrell R. E., Metter E. J., Hurley B. F., Rogers M. A. Myostatin gene expression is reduced in humans with heavy resistance strength training: A brief communication // *Experimental Biology and Medicine*. 2003. Vol. 228, № 6. P. 706-709. <https://doi.org/10.1177/153537020322800609>
9. Shishkin S.S. Miostatin i nekotorye drugie biokhimicheskie faktory, reguliruyushchie rost myshechnykh tkaney u cheloveka i ryada vysshikh pozvonochnykh [Myostatin and some other biochemical factors that regulate the growth of muscle tissue in humans and a number of higher vertebrates] // *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2004. Vol. 44. P. 209-262. <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/shishkin.pdf>
10. McPherron A. C., Lawler A. M., Lee S. J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member // *Nature*. 1997. Vol. 387, № 6628. P. 83-90. <https://doi.org/10.1038/387083a0>
11. Kollias H. D., McDermott J. C. Transforming growth factor-beta and myostatin signaling in skeletal muscle // *Journal of Applied Physiology*. 2008. Vol. 104, № 3. P. 579-587. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01091.2007>
12. McFarlane C., Hui G. Z., Amanda W. Z. W., Lau H. Y., Lokireddy S., Ge X. J., Mouly V., Butler-Browne G., Gluckman P. D., Sharma M., Kambadur R. Human myostatin negatively regulates human myoblast growth and differentiation // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2011. Vol. 301, № 1. P. C195-C203. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00012.2011>
13. Ferrell R. E., Conte V., Lawrence E. C., Roth S. M., Hagberg J. M., Hurley B. F. Frequent sequence variation in the human myostatin (GDF8) gene as a marker for analysis of muscle-related phenotypes // *Genomics*. 1999. Vol. 62, № 2. P. 203-207. <https://doi.org/10.1006/geno.1999.5984>
14. Sergeeva K. V., Miroshnikov A. B., Smolensky A. V. Effect of Growth Hormone Administration on the Mass And Strength of Muscles in Healthy Young Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Human Physiology*. 2019. Vol. 45, №4. P. 452-460. <https://doi.org/10.1134/S0362119719030162>
15. Pan H., Ping X. C., Zhu H. J., Gong F. Y., Dong C. X., Li N. S., Wang L. J., Yang H. B. Association of myostatin gene polymorphisms with obesity in Chinese

- north Han human subjects // *Gene*. 2012. Vol. 494, № 2. P. 237-241. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.10.045>
16. Thomis M. A., Huygens W., Peeters M., Vlietinck R., Beunen G. P. Linkage analysis of myostatin-pathway genes in human adiposity: The Leuven Genes for Muscular Strength Project // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2004. Vol. 36, № 5. P. S99-S99.
 17. Baczek J., Silkiewicz M., Wojszel Z. B. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 8. <https://doi.org/10.3390/nu12082401>
 18. Gonzalez-Cadavid N. F., Bhasin S. Role of myostatin in metabolism // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2004. Vol. 7, № 4. P. 451-457. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000134365.99523.7f>
 19. Han D. S., Huang C. H., Chen S. Y., Yang W. S. Serum reference value of two potential doping candidates-myostatin and insulin-like growth factor-I in the healthy young male // *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2017. Vol. 14. <https://doi.org/10.1186/s12970-016-0160-9>
 20. Lakshman K. M., Bhasin S., Corcoran C., Collins-Racie L. A., Tchistiakova L., Forlow S. B., Ledger K. S., Burczynski M. E., Dorner A. J., LaVallie E. R. Measurement of myostatin concentrations in human serum: Circulating concentrations in young and older men and effects of testosterone administration // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009. Vol. 302, № 1. P. 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.12.019>
 21. Gonzalez-Freire M., Rodriguez-Romo G., Santiago C., Bustamante-Ara N., Yvert T., Gomez-Gallego F., Rexach J. A. S., Ruiz J. R., Lucia A. The K153R variant in the myostatin gene and sarcopenia at the end of the human lifespan // *Age*. 2010. Vol. 32, № 3. P. 405-409. <https://doi.org/10.1007/s11357-010-9139-7>
 22. Sharma M., McFarlane C., Kambadur R., Kukreti H., Bonala S., Srinivasan S. Myostatin: Expanding horizons // *Iubmb Life*. 2015. Vol. 67, № 8. P. 589-600. <https://doi.org/10.1002/iub.1392>
 23. Feder D., Rugollini M., Santomauro A., Oliveira L. P., Lioi V. P., dos Santos R., Ferreira L. G., Nunes M. T., Carvalho M. H., Delgado P. O., Carvalho A. A. S., Fonseca F. L. A. Erythropoietin reduces the expression of myostatin in mdx dystrophic mice // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014. Vol. 47, № 11. P. 966-971. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20143858>
 24. Gentile M. A., Nantermet P. V., Vogel R. L., Phillips R., Holder D., Hodor P., Cheng C., Dai H. Y., Freedman L. P., Ray W. J. Androgen-mediated improvement of body composition and muscle function involves a novel early transcriptional program including IGF1, mechano growth factor, and induction of

- beta-catenin // *Journal of Molecular Endocrinology*. 2010. Vol. 44, № 1. P. 55-73. <https://doi.org/10.1677/jme-09-0048>
25. Kim J. S., Cross J. M., Bamman M. M. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005. Vol. 288, № 6. P. E1110-E1119. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00464.2004>
26. Lach-Trifilieff E., Minetti G. C., Sheppard K., Ibejunjo C., Feige J. N., Hartmann S., Brachat S., Rivet H., Koelbing C., Morvan F., Hatakeyama S., Glass D. J. An Antibody Blocking Activin Type II Receptors Induces Strong Skeletal Muscle Hypertrophy and Protects from Atrophy // *Molecular and Cellular Biology*. 2014. Vol. 34, № 4. P. 606-618. <https://doi.org/10.1128/mcb.01307-13>
27. Jespersen J. G., Nedergaard A., Andersen L. L., Schjerling P., Andersen J. L. Myostatin expression during human muscle hypertrophy and subsequent atrophy: increased myostatin with detraining // *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2011. Vol. 21, № 2. P. 215-223. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.01044.x>
28. Lee S. J., McPherron A. C. Regulation of myostatin activity and muscle growth // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001. Vol. 98, № 16. P. 9306-9311. <https://doi.org/10.1073/pnas.151270098>
29. Walker R. G., Poggioli T., Katsimpardi L., Buchanan S. M., Oh J., Wattus S., Heidecker B., Fong Y. W., Rubin L. L., Ganz P., Thompson T. B., Wagers A. J., Lee R. T. Biochemistry and Biology of GDF11 and Myostatin Similarities, Differences, and Questions for Future Investigation // *Circulation Research*. 2016. Vol. 118, № 7. P. 1125-1141. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308391>
30. Hill J. J., Qiu Y. C., Hewick R. M., Wolfman N. M. Regulation of myostatin in vivo by growth and differentiation factor-associated serum protein-1: A novel protein with protease inhibitor and follistatin domains // *Molecular Endocrinology*. 2003. Vol. 17, № 6. P. 1144-1154. <https://doi.org/10.1210/me.2002-0366>
31. Huang Z. Q., Chen X. L., Chen D. W. Myostatin: A novel insight into its role in metabolism, signal pathways, and expression regulation // *Cellular Signalling*. 2011. Vol. 23, № 9. P. 1441-1446. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.05.003>
32. Drummond M. J., Glynn E. L., Fry C. S., Dhanani S., Volpi E., Rasmussen B. B. Essential Amino Acids Increase MicroRNA-499,-208b, and-23a and Downregulate Myostatin and Myocyte Enhancer Factor 2C mRNA Expression in Human Skeletal Muscle // *Journal of Nutrition*. 2009. Vol. 139, № 12. P. 2279-2284. <https://doi.org/10.3945/jn.109.112797>
33. Ben-Zaken S., Meckel Y., Nemet D., Rabinovich M., Kassem E., Eliakim A. Frequency of the MSTN Lys(K)-153Arg(R) polymorphism among track & field

- athletes and swimmers // *Growth Hormone & IGF Research*. 2015. Vol. 25, № 4. P. 196-200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2015.04.001>
34. Fuku N., Alis R., Yvert T., Zempo H., Naito H., Abe Y., Arai Y., Murakami H., Miyachi M., Pareja-Galeano H., Emanuele E., Hirose N., Lucia A. Muscle-Related Polymorphisms (MSTN rs1805086 and ACTN3 rs1815739) Are Not Associated with Exceptional Longevity in Japanese Centenarians // *Plos One*. 2016. Vol. 11, № 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166605>
35. Joulia-Ekaza D., Cabello G. The myostatin gene: physiology and pharmacological relevance // *Current Opinion in Pharmacology*. 2007. Vol. 7, № 3. P. 310-315. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.11.011>
36. Kostyunina D.S., Ivanova A.D., Smirnova O.V. Myostatin: Twenty Years Later // *Human Physiology*. 2018. Vol. 44. P. 88–101. <https://doi.org/10.1134/S0362119718010127>
37. Szlama G., Trexler M., Buday L., Patthy L. K153R polymorphism in myostatin gene increases the rate of promyostatin activation by furin // *Febs Letters*. 2015. Vol. 589, № 3. P. 295-301. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.12.011>
38. Walsh F. S., Celeste A. J. Myostatin: a modulator of skeletal-muscle stem cells // *Biochemical Society Transactions*. 2005. Vol. 33. P. 1513-1517. <https://doi.org/10.1042/bst20051513>
39. Zhang Z. L., He J. W., Qin Y. J., Hu Y. Q., Li M., Zhang H., Hu W. W., Liu Y. J., Gu J. M. Association between myostatin gene polymorphisms and peak BMD variation in Chinese nuclear families // *Osteoporosis International*. 2008. Vol. 19, № 1. P. 39-47. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0435-8>
40. Elkasrawy M. N., Hamrick M. W. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure // *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. 2010. Vol. 10, № 1. P. 56-63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753581/>
41. Zhu J., Li Y., Shen W., Qiao C., Ambrosio F., Lavasani M., Nozaki M., Branca M. F., Huard J. Relationships between transforming growth factor-beta 1, myostatin, and decorin - Implications for skeletal muscle fibrosis // *Journal of Biological Chemistry*. 2007. Vol. 282, № 35. P. 25852-25863. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M704146200>
42. Guo W., Flanagan J., Jasuja R., Kirkland J., Jiang L., Bhasin S. The effects of myostatin on adipogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells are mediated through cross-communication between Smad3 and Wnt/beta-catenin signaling pathways // *Journal of Biological Chemistry*. 2008. Vol. 283, № 14. P. 9136-9145. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708968200>
43. Artaza J. N., Bhasin S., Magee T. R., Reisz-Porszasz S., Shen R. Q., Groome N. P., Fareez M. M., Gonzalez-Cadavid N. F. Myostatin inhibits myogenesis

- and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146, № 8. P. 3547-3557. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0362>
44. Hamrick M. W., Arounleut P., Kellum E., Cain M., Immel D., Liang L. F. Recombinant Myostatin (GDF-8) Propeptide Enhances the Repair and Regeneration of Both Muscle and Bone in a Model of Deep Penetrant Musculoskeletal Injury // *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*. 2010. Vol. 69, № 3. P. 579-583. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3181c451f4>
 45. Thomis M. A. I., Huygens W., Heuninckx S., Chagnon M., Maes H. H. M., Claessens A. L., Vlietinck R., Bouchard C., Beunen G. P. Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training // *European Journal of Applied Physiology*. 2004. Vol. 92, № 3. P. 267-274. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1093-6>
 46. Santiago C., Ruiz J. R., Rodriguez-Romo G., Fiuza-Luces C., Yvert T., Gonzalez-Freire M., Gomez-Gallego F., Moran M., Lucia A. The K153R Polymorphism in the Myostatin Gene and Muscle Power Phenotypes in Young, Non-Athletic Men // *Plos One*. 2011. Vol. 6, № 1. P. 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016323>
 47. Garatachea N., Pinos T., Camara Y., Rodriguez-Romo G., Emanuele E., Ricevuti G., Venturini L., Santos-Lozano A., Santiago-Dorrego C., Fiuza-Luces C., Yvert T., Andreu A. L., Lucia A. Association of the K153R polymorphism in the myostatin gene and extreme longevity // *Age*. 2013. Vol. 35, № 6. P. 2445-2454. <https://doi.org/10.1007/s11357-013-9513-3>
 48. Schuelke M., Wagner K. R., Stolz L. E., Hubner C., Riebel T., Komen W., Braun T., Tobin J. F., Lee S. J. Brief report - Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child // *New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 350, № 26. P. 2682-2688. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040933>
 49. Catipovic B. Myostatin Mutation Associated with Gross Muscle Hypertrophy in a Child // *New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351, № 10. P. 1030. <https://doi.org/10.1056/NEJM200409023511018>
 50. Catipovic B. Myostatin Mutation Associated with Gross Muscle Hypertrophy in a Child // *New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351, № 10. P. 1031. <https://doi.org/10.1056/NEJM200409023511018>
 51. Corsi A. M., Ferrucci L., Gozzini A., Tanini A., Brandi M. L. Myostatin polymorphisms and age-related sarcopenia in the Italian population // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002. Vol. 50, № 8. P. 1463-1463. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50376.x>

52. Li X., Wang S. J., Tan S. C., Chew P. L., Liu L. H., Wang L., Wen L., Ma L. H. The A55T and K153R polymorphisms of MSTN gene are associated with the strength training-induced muscle hypertrophy among Han Chinese men // *Journal of Sports Sciences*. 2014. Vol. 32, № 9. P. 883-891. <https://doi.org/10.1080/02640414.2013.865252>
53. Kostek M. A., Angelopoulos T. J., Clarkson P. M., Gordon P. M., Moyna N. M., Visich P. S., Zoeller R. F., Price T. B., Seip R. L., Thompson P. D., Devaney J. M., Gordish-Dressman H., Hoffman E. P., Pescatello L. S. Myostatin and Follistatin Polymorphisms Interact with Muscle Phenotypes and Ethnicity // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2009. Vol. 41, № 5. P. 1063-1071. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181930337>
54. Bhatt S. P., Nigam P., Misra A., Guleria R., Luthra K., Jain S. K., Pasha M. A. Q. Association of the Myostatin Gene with Obesity, Abdominal Obesity and Low Lean Body Mass and in Non-Diabetic Asian Indians in North India // *Plos One*. 2012. Vol. 7, № 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040977>
55. Kim J., Park K., Lee J. Myostatin A55T Genotype is Associated with Strength Recovery Following Exercise-Induced Muscle Damage // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. Vol. 17, № 13. P. 8. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134900>
56. Usac G., Eroglu O., Zileli R. The Evaluation of RS1805086 and RS1805065 Polymorphisms in Mstn Gene and Anthropometric Properties of National and Amateur Arm Wrestlers // *International Journal of Morphology*. 2020. Vol. 38, № 4. P. 1148-1154. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022020000401148>
57. Grealy R., Herruer J., Smith C. L. E., Hiller D., Haseler L. J., Griffiths L. R. Evaluation of a 7-Genetic Profile for Athletic Endurance Phenotype in Ironman Championship Triathletes // *Plos One*. 2015. Vol. 10, № 12. P. 20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145171>
58. Fernandez-Santander A., Valveny N., Harich N., Kandil M., Luna F., Martin M. A., Rubio J. C., Lucia A., Gaibar M. Polymorphisms influencing muscle phenotypes in North-African and Spanish populations // *Annals of Human Biology*. 2012. Vol. 39, № 2. P. 166-169. <https://doi.org/10.3109/03014460.2012.657243>
59. Juffer P., Furrer R., Gonzalez-Freire M., Santiago C., Verde Z., Serratos L., Morate F. J., Rubio J. C., Martin M. A., Ruiz J. R., Arenas J., Gomez-Gallego F., Lucia A. Genotype Distributions in Top-level Soccer Players: A Role for ACE? // *International Journal of Sports Medicine*. 2009. Vol. 30, № 5. P. 387-392. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1105931>
60. Aksenov M. O., Andryushchenko L. B. Myostatin gene role in strength building process // *Theory and Practice of Physical Culture*. 2018. №4. P. 71-73. <http://www.teoriya.ru/ru/node/7967>

61. Filonzi L., Franchini N., Vaghi M., Chiesa S., Nonnis Marzano F. The potential role of myostatin and neurotransmission genes in elite sport performances // *Journal of Biosciences*. 2015. Vol. 40, № 3. P. 531-537. <https://doi.org/10.1007/s12038-015-9542-4>
62. Ben-Zaken S., Meckel Y., Nemet D., Eliakim A. The combined frequency of IGF and myostatin polymorphism among track & field athletes and swimmers // *Growth Hormone & IGF Research*. 2017. Vol. 32. P. 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.12.002>
63. Khanal P., He L. X., Herbert A. J., Stebbings G. K., Onambele-Pearson G. L., Degens H., Morse C. I., Thomis M., Williams A. G. The Association of Multiple Gene Variants with Ageing Skeletal Muscle Phenotypes in Elderly Women // *Genes*. 2020. Vol. 11, № 12. P. 18. <https://doi.org/10.3390/genes11121459>
64. Peng L. N., Lee W. J., Liu L. K., Lin M. H., Chen L. K. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass // *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle*. 2018. Vol. 9, № 4. P. 635-642. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12302>
65. Seibert M. J., Xue Q. L., Fried L. P., Walston J. D. Polymorphic variation in the human myostatin (GDF-8) gene and association with strength measures in the Women's Health and Aging Study II cohort // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001. Vol. 49, № 8. P. 1093-1096. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49214.x>
66. Tosun Tasar P., Sahin S., Karaman E., Oz A., Ulusoy M. G., Duman S., Berdeli A., Akcicek F. Myostatin Gene Polymorphism in an Elderly Sarcopenic Turkish Population // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2015. Vol. 19, № 8. P. 457-460. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0033>
67. Elliott B., Renshaw D., Getting S., Mackenzie R. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis // *Acta Physiologica*. 2012. Vol. 205, № 3. P. 324-340. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02423.x>
68. McNally E. M. Powerful genes – Myostatin regulation of human muscle mass // *New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 350, № 26. P. 2642-2644. <https://doi.org/10.1056/nejmp048124>
69. Matsakas A., Diel P. The growth factor myostatin, a key regulator in skeletal muscle growth and homeostasis // *International Journal of Sports Medicine*. 2005. Vol. 26, № 2. P. 83-89. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830451>
70. Aksenov M. O. Theoretical and methodological foundations of building the training process in weightlifting sports, taking into account genetic characteristics. Buryat State University. Ulan-Ude, 2017. 407 p.

71. Egger M., Smith G. D., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *Bmj-British Medical Journal*. 1997. Vol. 315, № 7109. P. 629-634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
72. Higgins J. P. T., Thompson S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis // *Statistics in Medicine*. 2002. Vol. 21, № 11. P. 1539-1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
73. Aksenov M. O. Theoretical and methodological foundations of building the training process in weightlifting sports, taking into account genetic characteristics. Buryat State University. Ulan-Ude, 2017. 407 p.
74. Aksenov M. O. The basics of building the training process in weightlifting sports, taking into account genetic characteristics. Ulan-Ude: Buryat State University, 2016. 259 p.
75. Ivey F. M., Roth S. M., Ferrell R. E., Tracy B. L., Lemmer J. T., Hurlbut D. E., Martel G. F., Siegel E. L., Fozard J. L., Metter E. J., Fleg J. L., Hurley B. F. Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training // *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000. Vol. 55, № 11. P. M641-M648. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.11.m641>

ДАННЫЕ ОБ АВТОРЕ

Аксенов Максим Олегович, профессор кафедры физического воспитания РЭУ им. Г.В. Плеханова; профессор кафедры теории физической культуры ФГБОУ ВО “БГУ”; главный научный сотрудник РГУФКСМиТ, доктор педагогических наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова»; *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова»;* *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма*
Стремянный пер., 36, г. Москва, 115093, Российская Федерация; ул. Смолина, 24а, г. Улан-Удэ, Республика Бурятия, 670000, Российская Федерация; Сиреневый бульвар, 45, г. Москва, 105122, Российская Федерация
aksenov.mo@rea.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Maxim O. Aksenov, Professor of the Department of Physical Education at Plekhanov Russian University of Economics; Professor of the Department of Theory of Physical Culture at Banzarov Buryat State University; Chief Researcher at Russian State University of Physical Education, Sport, Youth And Tourism; Doctor of Pedagogy, Associate Professor *Plekhanov Russian University of Economics; Physical Culture at Banzarov Buryat State University; Russian State University of Physical Education, Sport, Youth And Tourism*

36, Stremyanny per., Moscow, 115093, Russian Federation; 24a, Smolina Str., Ulan-Ude, Republic of Buryatia, 670000, Russian Federation; 45, Sirenevy Boulevard, Moscow, 105122, Russian Federation

aksenov.mo@rea.ru

ORCID: 0000-0002-0079-5750

ResearcherID: O-8563-2018

Scopus Author ID: 56543129100

SPIN-code: 4417-6773