

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ,
ЩО ОБУМОВЛЮЮТЬ ГІПЕРТРОФІЮ СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ*****Національний університет фізичного виховання і спорту України (м. Київ)******Державний університет штату Нью-Йорк (м. Онеонта, Сполучені Штати Америки)****sdrozdovska@gmail.com**

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконується згідно теми фундаментального дослідження Міністерства освіти і науки «Молекулярно-генетичні особливості адаптації серцево-судинної системи до інтенсивних фізичних навантажень» на 2017-2019 рр. (реєстраційний номер 0117U002383).

Вступ. Скелетні м'язи – одна із найважливіших тканин тіла людини, що займає 40-50% від маси тіла і виконують широкий спектр функцій, серед яких найважливішими є рухи та дихання, відповідають за енергетичний метаболізм та ендокринну функцію [1,2]. М'язова маса є важливим чинником як фізичних якостей людини, що лежать в основі її спортивних досягнень, так і показником здоров'я, тривалості та якості життя [3]. Кількість м'язових волокон, їх склад, рівень гіпертрофії м'язової маси – це внутрішньом'язові фактори, від яких залежить одна з найважливіших фізичних якостей – сила – здатність долати опір або протидіяти йому за рахунок м'язової діяльності. Хоча факт залежності м'язової маси від спадкових факторів був встановлений ще у 40-х -50-х роках минуло століття, генетичні особливості функціонування скелетної м'язової маси до сих пір вивчаються і встановлюються все нові фактори, що впливають на її розвиток. Сучасні наукові дослідження встановили низку нових генетичних та епігенетичних факторів впливу на стан м'язової маси та розвиток гіпертрофії. Виокремлення основних молекулярно-генетичних факторів, що обумовлюють розвиток м'язової маси дозволить індивідуально підходити до тренувального процесу, спортивного відбору, до застосування фізичних вправ особами різного віку у процесі оздоровчих тренувань та процесі фізичної реабілітації після травм та порушень опорно-рухового апарату.

Мета дослідження – встановити основні молекулярно-генетичні фактори, що обумовлюють розвиток гіпертрофії скелетних м'язів; виявити основні тенденції та виклики сучасних досліджень у області молекулярної генетики м'язової діяльності, що стосуються генетичних маркерів маси скелетних м'язів.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єкт дослідження – молекулярно-генетичні фактори, що обумовлюють розвиток скелетних м'язів. Предмет дослідження – молекулярно-генетичні маркери, щодо яких у широкогеномних дослідженнях встановлено асоціацію з показниками м'язової маси, в тому числі гіпертрофії. Метод дослідження – аналіз літературних джерел.

Результати досліджень. Величина м'язової маси залежить від процесів м'язової пластичності, що відображається яскраво вираженими коригуваннями, у м'язовій силі, витривалості та швидкості скорочення скелетних м'язів ссавців внаслідок зміни мета-

болічних запитів [4]. Фізичні тренування, особливо силові призводять до збільшення розмірів м'язових волокон, збільшення площі поперечного перерізу, відомого як м'язова гіпертрофія. Цей процес включає реплікацію, підтримку та реорганізацію ДНК через транскрипцію, і закінчується синтезом та процесінгом білків (трансляція) [5]. Зворотний процес, що спостерігається з віком, при іммобілізації, зменшенні об'ємів фізичних навантажень, називається атрофія. Всі типи м'язової пластичності контролюються генетичними факторами, вплив яких починається на ранніх етапах ембріогенезу. Маса скелетних м'язів залежить від взаємодії декількох сигнальних систем [6]. У фізіологічних умовах мережа взаємопов'язаних сигналів координує процеси гіпертрофії та атрофії, шляхом балансу між синтезом м'язових білків та протеолізом [7]. До найважливіших сигнальних систем, що виконують функції регуляторів синтезу та деградації білків скелетних м'язів належать: фосфатидилінозитол-3-кіназа (PI3-K) /серин/треонінкіназа (Akt)/мішень рапаміцину у ссавців (mTOR) шлях, SRF-залежний сигналінг (serum response factor), убіквітин-протеасомні системи (UPS). Згідно недавнього літературного аналізу у мишей гени, що належать до трьох сигнальних шляхів приймають участь у індукуванні гіпертрофії: 1) Igf1-Akt-mTOR шлях (інсуліноподібний фактор росту – протеїнкіназа B – мішень до рапаміцину у ссавців); 2) міостатин-Smad сигналінг; 3) ангіотензин-брадікінін сигнальний шлях. Пригнічення, виключення чи надмірна активація експресії цих генів за допомогою молекулярно-генетичних методів призводять до м'язової гіпертрофії [8]. Очевидно, гени білків, що приймають участь у роботі цих сигнальних систем можуть відігравати важливу роль у визначенні ступеня гіпертрофії скелетних м'язів. Зокрема фермент mTOR (mammalian target of rapamycin) шляхом фосфорилування субстратів у метаболічних реакціях організму людини передає внутрішньоклітинні сигнали. Він є одним із регуляторів синтезу білків в організмі, в тому числі у кісткових м'язах і тому вважається одним з ключових факторів реалізації відповіді м'язів на фізичні навантаження силового характеру. Доведена участь цього фермента у анаболічних процесах при одноразових та систематичних силових навантаженнях. Встановлено, що силові фізичні вправи можуть активувати mTORC1 і збільшувати синтез білків м'язів більш ефективно. Спостерігалось підвищення фосфорилування mTOR при поєднанні силового тренування та високоінтенсивного інтервального тренування [9].

Показниками м'язової маси, що дозволяють її оцінити кількісно є абсолютна та відносна маса м'язу, безжирова маса тіла (LBM) та площа поперечного перерізу м'язу (CSA). Показники безжирової маси тіла, що складається переважно із скелетної маси є

важливим чинником фізичної сили та витривалості, показником здорового довголіття. Ряд дослідників вважають безжирову масу кінцівок (ALM) більш точним показником, що відображає стан скелетних м'язів, яку визначають як суму безжирової маси рук та ніг. Протягом декількох десятиліть, у догеномний період досліджень, за допомогою сімейного та близнюкового методів було доведено, що індивідуальні відмінності у розвитку м'язової маси, як основного компонента безжирової маси, обумовлені значним генетичним внеском. Починаючи з робіт з оцінки складу тіла у родичів, було встановлено, що спадкова схожість, що демонструє успадкування LBM у 40-50% випадків. У ряді досліджень ступінь успадкування безжирової маси становить від 43% до 0,52-0,60 (52-60%) [10,11]. Індекс спадковості (H^2) скелетної м'язової маси (SMM), який визначався шляхом оцінки суми безжирової маси 4-х кінцівок методом двухфотонної рентгеновської абсорбціометрії становив 0,809 (81%) [12].

Роль молекулярно-генетичних маркерів у спадковості. В якості генетичних маркерів частіше за все виступають одноступінчасті поліморфізми (SNPs), рідше варіації кількості повторів гена (copy number variation (CNV)), хоча у деяких дослідженнях стверджується, CNVs можуть пояснювати більшу частину генетичних відмінностей ніж SNP [13].

Але у дослідженнях, що проводилися останніх декілька десятиліть було показано, що у випадку з мультифакторними ознаками внесок генетичних маркерів поодинокі розглядати не можна. Їх інформаційна цінність полягає тільки у сумі множини цих поліморфізмів [14]. До основних наукових тенденцій останніх років належать повногеномні дослідження (genome-wide association studies) (GWAS) – це напрям наукових досліджень, що займаються пошуком зв'язків між генетичними маркерами та фенотипічними ознаками. У каталозі GWAS [15] за запитом «lean body mass» знаходяться посилання на 13 досліджень; за запитом «muscle measurement» – 5 досліджень. Моделі трансгенних тварин також дозволяють встановити гени, структура яких впливає на м'язову масу. До таких методів належать нокаут, нокаун генів, використання методу цинкових пальців та Crispr-Cas систем [8].

Не дивлячись на те, що високий внесок генетичних факторів у успадкування властивостей скелетних м'язів доведено, не зважаючи на величезну кількість досліджень з пошуку генетичних маркерів саркопенії, провільний прогрес у визначенні ключових факторів викликав у ряду дослідників сумніви, щодо можливості встановлення точного файлу генетичних факторів, що спричиняють саркопенію та прогрес у гіпертрофії м'язів [16,17]. Ці сумніви посилюються тим, що асоціація багатьох генів з показниками м'язової маси, встановлена в одних дослідженнях, не повторюється у інших, а більшість маркерів, асоційованих із властивостями скелетних м'язів володіють низьким внеском у варіативність показників. Широке використання технологій секвенування нового покоління (NGS) для генотипування великих популяційних вибірок має теж ряд недоліків, один серед яких неможливість визначення рідкісних варіантів, які можуть вносити внесок у формування фенотипів та розвиток захворювань. Оскільки переважна більшість

білково-кодуєчих варіацій є еволюційно недавньою, тому деякі дослідники використовувати гени, а не варіанти для розрахунку ген специфічної мутаційної толерантності [18].

Незважаючи на ці аргументи, генетичні фактори, поряд з епігенетичними є важливими чинниками розвитку скелетних м'язів, інформативними показниками прогнозування їх стану, дослідження яких має практичне та фундаментальне значення.

В одному із перших GWA досліджень було встановлено, що важливим геном, що вносить значний внесок у варіації безжирової маси тіла є ген *TRHR* (рецептора тиреотропного гормону), який належить до родини рецепторів, зв'язаних із G білком. У ньому знайдено 2 SNP (*rs16892496*, *rs7832552*), інформаційна цінність яких була підтверджена і у реплікативних дослідженнях на 3-х популяціях [19]. Пізніше під час пошуку асоціацій між поліморфізмами гену *TRHR* та LBM у жінок похилого віку було встановлено, що безжирова маса кінцівок і відносна ALM статистично значуще відрізняються у осіб з різними генотипами за *rs16892496* [20], що свідчить про те, що ген *TRHR* може бути важливим кандидатом для міжіндивідуальних відмінностей у м'язовому фенотипі.

Широкомасштабний пошук SNPs у японських жінок у періоді менопаузи виявив, що *rs12409277* поліморфізм гену *PRDM16* асоційований із безжировою масою тіла. *PRDM16* – це транскрипційний корегулятор, який приймає участь у диференціації міобластів. Поліморфізм *rs12409277* здійснює вплив на транскрипційну активність цього гена. Заміна T на C призводить до зниження здатності цього ядерного білку зв'язуватися з ДНК [21].

Шляхом дослідження варіантів гена фермента метилентетрагідролатредуктази (MTHFR) з LBM and жировою масою тіла FBM було встановлено, що поліморфізми *rs2066470*, *rs4846048* і *rs3737964* значуще асоційовані із LBM [22]. Фермент MTHFR каталізує відновлення 5,10-метилентетрагідролата в 5-метилгідролат, що є активною формою фолієвої кислоти, необхідної для утворення S-аденозилметионіну з гомоцистеїна, який відіграє важливу роль у процесі метилування ДНК. Добре відомо, що метилування ДНК контролює активність генів, в тому числі задеямих у процесі адаптації до фізичних навантажень і до гіпоксії, а також відповідальних за ріст м'язової тканини і синтез мітохондрій. Гіпометилування ДНК може призводити до збільшення повздовжних та поперечних міотубів, тобто до гіпертрофії м'язових трубочок [23]. Вказаний раніше факт підтверджується тим, що пізніше було встановлено зворотню залежність між рівнем гомоцистеїна у плазмі, силою м'язів кисті жінок та їх фізичною працездатністю [24].

За допомогою GWAS було встановлено, що з TBLM асоційований CNV2073. Два гени *GREM1* (*gremlin1*) and *chr7a*, що знаходяться у 15q13.3 регіоні, який перекривається CNV2073. Один із них *gremlin1*, відіграє ключову роль у регуляції формування скелетної м'язової маси і відновленні [25]. У носіїв з трьома копіями (CN=3) у порівнянні з носіями диплоїдного генотипу (CN=2) спостерігається нижча маса верхньої правої кінцівки, а у носіїв з 4-ма копіями спостерігається найнижча безжирова маса правої руки.

У подвійному GWAS, проведеному китайськими дослідниками було встановлено, що поліморфізми

rs174583 (*FADS2*), rs174577, rs174549 and rs174548 (*FADS1*), rs7672337 (*DCHS2*) були асоційовані як з показниками сили стиснення так і з безжировою масою кінцівок [26]. *FADS1* (Fatty acid desaturase 1) – ген, що кодує фермент, залучений до метаболізму ненасичених жирних кислот. Множинні поліморфізми у *FADS* локусі асоційовані з різноманітними метаболічними фенотипами, особливо ліпідного складу плазми крові [27]. У іншому GWAS показана асоціація поліморфізмів цього гена з рівнем жирних кислот у еритроцитах [28]. У реплікаційних дослідженнях серед білошкірих чоловіків було підтверджено інформаційну цінність тільки двох з цих поліморфізмів (rs174548 and rs174549).

У GWA дослідженні при аналізі CNV було встановлено асоціацію двох CNV з ALM. Ці CNV (CNV1119 та CNV2580) розташовані у генах, важливих для росту і виживання клітин скелетних м'язів [29]. Встановлено що особи з меншою кількістю повторів у CNV1119 (CN1, CN2) мають вищу ALM, а з вищою кількістю повторів (CN3 and CN4) мають найнижчу ALM. У випадку з CNV2580 носії CN2 і CN3 мали вищу ALM ніж CN4. У наступних дослідженнях цієї групи дослідників було встановлено значущу асоціацію з варіаціями безжирової маси трьох генів *UQCR*, *TCF3* та *MBD3* в одному локусі 19p13.3 [30].

За допомогою повногеномного дослідження (genome-wide association study) в якому вивчали безжирову масу цілого тіла (TBLM) та кінцівок (ALM) у 38 тис. осіб, було знайдено 21 асоціацію однонуклеотидних поліморфізмів, із безжировою масою (13 асоціацій із загальною безжировою масою всього тіла і 8 із безжировою масою кінцівок). У повторних дослідженнях було доведено доведено статистичну вірогідність асоціації 5 поліморфізмів із загальною безжировою масою та 3-х поліморфізмів із безжировою масою кінцівок [31].

Оскільки скелетні м'язи є потужним стимулюючим фактором для розвитку кісткової тканини, оскільки ALM корелює з розміром кісток кінцівок, тому часто їх показники досліджуються одночасно. Для цього використовують двовимірне широкогеномне дослідження (GWAS), яке є ефективним шляхом визначення плеiotропних генів, що формують комплексні ознаки. Шляхом двовимірного GWAS у китайській популяції було встановлено 14 SNP, що вносили статистично вірогідний внесок як у розмір кісток, так і в ALM, але у повторних дослідженнях, що проводилися серед білошкірих американців було підтверджено асоціацію тільки 3-х з них у гені *GLYAT* [19]. Даний факт підтверджується тим, що *GLYAT*, кодує білок гліцин- N- ацилтрансферазу, метаболічний фермент, який забезпечує кон'юнацію гліцину з ацил-КоА субстратами в мітохондріях і підвищено експресується у м'язах людини [32].

При дослідженні метаболізму було знайдено 3 субстанції, які пояснюють 11,1% варіацій безжирової маси тіла (субстанція X12063, урат і манноза). X12063 був асоційований із двома генетичними регіонами: *CYP3A1* (Cytochrome P450, family 3, subfamily A) і білок кодуєчим *SLCO1B1* & *SLCO1A2* (Solute carrier organic anion transporter family) генами). Урат і манноза були асоційовані з rs737267 (G/T) і rs1260326 (T/C) поліморфізмами відповідно [33].

Площа поперечного перерізу. М'язова маса, а особливо її показник площа поперечного перерізу здійснюють вплив на такий вид сили як максимальна – найбільша спроможність, яку здатен спортсмен проявити за максимального довільного м'язового скорочення. Ця сила залежить від кількості та товщини волокон і визначає результат у таких видах, як важка атлетика, легкоатлетичні метання, стрибки, спринтерський біг, боротьба, спортивна гімнастика, та значно впливає у плаванні на короткі дистанції, веслуванні, ковзанярському спорті, деяких спортивних іграх. У дослідженнях на тваринах показано, що для збільшення поперечного перерізу м'язів важливе значення мають підвищена активація генів *Ski* (*ski* онкоген), *Akt1* (протеїнкіназа B), *Igf1* (інсуліноподібний фактор росту 1), та придушення або виключення функції генів *Klf10* (TGFB –індуцибельний білок раннього росту 1), *Krüppel-like factor 10*, *Atgr1a* (рецептор I типу до ангіотензину II), *Mstn* (міостатин) [9]. *KLF10* кодує транскрипційний фактор, що опосередковує ефект TGF- β –сигналінга. Його участь у роботі скелетних м'язів підтримується тим фактом, що втрата гена *KLF10* збільшує фіброз. Експресія генів колагену I типу (*Col1a1*) та фібронектину збільшувалася у скелетних м'язах генетично модифікованих мишей без гену *KLF10* (*KLF10*^{-/-}), що призводило до збільшення фіброзу, зменшення м'язової сили. *KLF10* зменшує фібротичний ефект TGF- β сигналінга у пошкоджених м'язах [34].

Вплив структурних білків міофібрил на масу скелетних м'язів. Хоча у GWAS дослідженнях мажорні структурні білки саркомерів міофібрил скелетних м'язів не виявили своєї інформаційної цінності, але це може бути результатом того, що вказані методи поки ще недосконалі, неможливість отримання достатніх гомогенних вибірок обстежуваних, оскільки у функціональних дослідженнях їх важливість підтверджена. До таких білків належать міозин, тітін, дистрофін і т. ін.

Гіганський білок тітін, що за розміром займає половину саркомера, виконує широкий спектр функцій у поперечносмугастих м'язах [35]. Тітін регулює довжину товстих міофіламентів. Довжина товстих міофіламентів у серцевому та скелетних м'язах мишей з делецією C-зони була зменшена [36]. Крім регуляції пасивної м'язової жорсткості тітін ще є регулятором скелетно-м'язової маси. У відповідь на пошкодження м'язів, викликаних вправами фрагментація тітін опосередковує адаптивну гіпертрофічну реакцію [37]. Ген тітін (*TTN*) володіє високою стійкістю до мутацій, тому має низьку частоту рідкісних варіантів [18]. Поліморфізми цього гена асоційовані із широким спектром фенотипічних ознак та серцевих захворювань та порушень скелетних м'язів [38].

Фактори росту. Ріст м'язової маси залежить від багатьох факторів росту. Найбільш важливими серед них є міостатин та GDF11 (growth differentiation factor 11). Міостатин – це добре відомий регулятор маси скелетних м'язів, що впливає як на кількість міофібрил під час розвитку, так і на постнатальний ріст м'язів. Втрата гену цього білку призводить до збільшення м'язової маси вдвічі [39]. Мутації у цих генах вже давно вивчаються, оскільки мають вирішальне значення для м'язової діяльності. Поліморфізми гена міостатину асоційовані з показниками фізич-

ної працездатності, зокрема зі здатністю розвинути максимальну силу при м'язовому скороченні [40], ступенем м'язової гіпертрофії, викликаній силовими вправами [41]. Поліморфізм K153R цього гену асоційований із ожирінням, низькою м'язовою силою, тривалістю життя [42].

Оскільки збільшення м'язової маси є однією із терапевтичних стратегій при скелетно-м'язових захворюваннях, тому широко проводяться дослідження дії різних інгібіторів міостатину: антитіл до міостатину, інгібітори діацетилази, фоллістагін (який нещодавно включили до переліку ВАДА препаратів). Більшість препаратів анти-міостатинової дії блокують взаємодію між зрілим міостатином і рецептором шляхом дії антитіл, лігандних пасток, чи надмірною експресією такого натурального інгібітора як фоллістагін. Так, зокрема, встановлено, що одноразова постнатальна внутрішньом'язова ін'єкція адено-асоційованого вірусу (AAV), кодуючого міостатинінгібуючі білки: асоційований із фактором росту і диференціації сироватковий протеїн-1 (GASP-1), фоллістагінзв'язаний ген (FLRG), фоллістагін-344 (FS) як у здорових мишей, так і мишей, хворих на м'язову дистрофію Дюшена, призводить до довготривалого збільшення розміру та сили м'язів. Найбільший приріст м'язової маси реєстрували у тварин яких лікували фоллістагином-344 [43]. Хронічний вплив на мишей REGN1033 (моноклональні антитіла) збільшував розмір м'язових волокон, м'язової маси, сили [44]. Нові альтернативні терапевтичні підходи, що базуються на використанні моноклональних антитіл, що селективно зв'язують міостатин та GDF11, блокуючи їх позаклітинну активність, призводять до стійкого м'язового росту та покращення фізичної працездатності у здорових мишей [45].

До транскрипційних факторів, що впливають на формування та диференціацію скелетних м'язів як на ембріональному, так і на постнатальному рівні належать міогенні регуляторні фактори (MRFs), такі як: MyoD, Myf5, міогенін, MRF4, myf6 (геркулін) [46]. У дорослих людей сателітні клітини активуються лише при пошкодженні м'язів і експресують MyoD, myf5. Заключне диференціювання здійснюють міогенін і myf6, забезпечуючи злиття новоутворених міоцитів одного з одним, або з міотубами. Також існують дані про включення myf6 у процеси м'язової гіпертрофії і зміну співвідношення типів м'язових волокон у процесі силового тренування. У дослідженні було встановлено позитивну кореляцію між CSA скелетних м'язів and експресією mRNA MyoD ($r = 0.85$, $p = 0.0001$), міогеніна ($r = 0.87$, $p = 0.0001$) та IGF-I ($r = 0.88$, $p = 0.0001$) [47].

Втрата MRF4 у скелетних м'язах дорослих осіб призводить до м'язової гіпертрофії та протидіє розвитку дегенеративної атрофії, що опосередковується MEF2 [48]. Встановлена асоціація C964T поліморфізму гену MYF6 у нетрансльованій області мРНК (rs3121) з площею поперечного перерізу (ППП) м'язових волокон.

Некодуючі РНК. Одними з ключових факторів регуляції м'язового розвитку, гомеостазу та метаболізму є некодуючі РНК (включно мікро- та довгі некодуючі РНК). Не дивлячись на те, що їх біологічну роль почали вивчати не так давно, важливість їх участі у широкому діапазоні біологічних процесів вже є без-

сумнівною. Відхилення експресії некодуючих РНК від норми асоційовані з різноманітними м'язовими захворюваннями, такими як м'язова дистрофія, кахексія, саркопенія [49]. Некодуючі РНК традиційно поділяються на основі їх розміру на два великих класи: малі некодуючі РНК (miRNA), та довгі некодуючі РНК (lncRNA). Доведено участь miRNA та lncRNA у процесах регенерації скелетних м'язів після пошкоджень [50]. Особливо важливою є їх участь у метаболічних процесах у скелетних м'язах та міогенезі [51]. Зокрема, підвищена експресія miR-487b-3p значно придушує проліферацію та диференціацію міобластів, тоді як придушення miR-487b-3p їх прискорює [52]. Зміни miRNA є важливими для процесів атрофії, формування м'язової композиції, адаптації скелетних м'язів до фізичних вправ [53,54]. Циркулюючі miRNA є потенціальними біомаркерами розвитку ряду хворіб та їх прогресування [55]. Збільшення експресії miR-675/H19 та зміни метилювання H19 асоційовані з низьким індексом безжирової маси у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень, що свідчить про те що епігенетичний контроль цього локуса може впливати на рівень безжирової маси [56].

Встановлено, що 23 miRNAs, (в тому числі let-7a-5p, 95, 148a-3p, 376a-3p,) диференціально регулюються після одноразових силових вправ; 26 miRNAs, особливо 30d-5p і 376a-3p, регулюються після після 12 тижнів силових тренувань м'язів нижньої частини тіла, демонструючи, що патерн miRNAs по різному змінюється після гострого та хронічного силового тренування, а miRNAs залучені до процесу адаптації до силових тренувань [57].

Фізичні тренування, спрямовані на розвиток витривалості, регулюють рівень у м'язах lncRNA *PINK1* antisense RNA і таким чином, впливають на процеси сплайсингу *PINK1*, метаболічного гена, пов'язаного із захворюванням Паркінсона [58]. Встановлено, що ген *LncMyoD* здатний контролювати проліферацію міобластів та впливати на регенерацію м'язів після пошкоджень. Нокдаун *LncMyoD* перешкоджає міогенезу, придушуючи експресію генів у зрілих м'язових клітинах. Більше 1000 міжгенних lncRNA у м'язових клітинах лінії C2C12 приймають участь у формуванні м'язових волокон на рівні міотубів. У енхансерному регіоні гена *MyoD* ідентифіковано дві lncRNA: ^{DRR}RNA (дистальний регуляторний регіон), ^{CE}RNA (core enhancer, головний енхансер). Вважається, що ^{CE}RNA (cis-) полегшує доступність хроматину та стимулює експресію гену, а ^{DRR}RNA функціонує в trans- і призводить до підвищення експресії міогеніну, ключового міогенного транскрипційного фактора [59].

Нещодавно було виокремлено нову групу lncRNA – lnc-mg (міогенез асоційовані lncRNA), які приймають участь у регуляції, диференціації та розвитку м'язових клітин [60]. Нокаут генів lnc-mg веде до м'язової атрофії та зменшенню м'язової витривалості. ceRNA, конкуруюча до miRNA-125b може модулювати міогенез, контролюючи рівень інсулін подібного фактору росту 2 і таким чином сприяє міогенезу. У lnc-mg трансгенних мишей спорстерігається зростання площі поперечного перерізу м'язових волокон.

Довга некодуюча РНК, що носить назву м'язового анаболічного регулятора (MAR1) високо експресується у скелетних м'язах мишей і позитивно корелює з м'язовою диференціацією і ростом *in vitro* та *in vivo*.

MAR1 працює як спонж до miR-487b, що регулює білок Wnt5a, важливий регулятор міогенезу [61]. Ймовірно, враховуючи ключову роль некодуючих РНК у міогенезі та регенерації, впливу на сателітні клітини, поліморфізми цих генів також будуть мати вплив на ріст та розвиток скелетних м'язів.

Генетично обумовлені зміни м'язової маси під впливом фізичних навантажень. Існує величезна кількість досліджень у яких встановлено зростання м'язової маси під впливом силових тренувань [62,63]. Відмінності у прирості таких показників як безжирова маса тіла та площа поперечного перерізу після силових тренувань дозволяють зробити поділ індивідуумів на осіб з низьким рівнем гіпертрофічної відповіді скелетних м'язів та осіб з високим рівнем (low and high skeletal muscle hypertrophic responders) [64]. Але питання, що є ключовим фактором у формуванні таких фенотипів ще є не до кінця вивченим. До них відносять як високий рівень IGF-1, кількість сателітних клітин, ступінь рибосомального біогенезу, microRNA, властивості сполучної тканини, так і "сприятливі" генетичні варіації. На сьогоднішній момент результати досліджень свідчать, що а комбінації різних SNPs/інверсія-делеція/тандемні повтори є найбільш превалюючими причинами різниці у проявах гіпертрофічної відповіді.

Спроби створити метод предикції розвитку скелетних м'язів, незважаючи на існуючі труднощі продовжуються. З метою оцінки предиктивної вартості даних, отриманих за допомогою GPS на м'язовий фенотип та адаптація м'язів до вправ у здорових людей вимірювались загальна м'язова маса тіла, ізометрична сила розгиначів коліна до та після одного року тренувань. Аналіз результатів дозволив виявити, що 4 поліморфізми SNP (ACVR1B; rs2854464; FST: rs3797297; IGFBP3: rs3110697; TTN: rs10497520) статистично пов'язані із максимальною ізометричною силою м'язів-розгиначів колінного суглобу при розгананні до кута 60°. Дані GPS змогли пояснити 3,2% варіантів у силі розгиначів колінного суглобу [65]. Шість SNP (CCL2: rs4586; CCR2: rs768539; GR/NR3C1: rs6190; METTL21C: rs2390760; MSTN: rs2390760; SPP1: rs10516796) були значуще пов'язані із змінами м'язової маси під впливом вправ. Вісім SNP (AKT1: rs1130214; DNMT3L: rs7354779; IGFBP3: rs3110697; IL15RA: rs2228059; MSTN: rs1805086; MTRR: rs162040, rs7703033; SPP1: rs10516796) були значуще асоційовані з змінами у силі м'язів-розгиначів колінного суглобу під впливом тренувань. Таким чином, дані GPS пояснюють частину міжіндивідуальних відмінностей у змінах організму у відповідь на тренування поліморфізмами генів, пов'язаними із метилюванням ДНК, що залучені у процес адаптації.

Не зважаючи на поки що невисоку інформаційну цінність та критику генетичних маркерів [66], продовжуються спроби створити алгоритми, засновані на аналізі сукупності поліморфізмів, що дозволяють прогнозувати розвиток фізичних якостей, обумовлених властивостями скелетної м'язової маси. Так створення алгоритму, оснований на використанні аналізу 15 поліморфізмів дозволило авторам зтверджувати про більш високу ефективність силового тренування [67].

Епігенетичні фактори, що впливають на м'язову масу. Розвиток епігенетики та проведення епігене-

тичних досліджень дозволили виявити, що процеси м'язової гіпертрофії, і як наслідок, розмір м'язової маси можуть бути запрограмовані шляхом зміни метиляції ДНК, у генах, пов'язаних з ростом м'язів та їх диференціацією [68]. У загальному, ДНК метилювання зменшується під впливом вправ [69]. Встановлено, що аеробні навантаження у мишей змінюють метилювання 2762 генів (3692 CpG сайти) у їх передбачуваних промоторних регіонах [70]. Порівняння з рівнем експресії дозволило виявити 200 генів із негативною кореляцією між метилюванням та змінами експресії у відповідь на фізичні навантаження: у 66 гіпометильованих генів спостерігалось зростання експресії, а у 134 гіперметильованих – зниження експресії. Більшість із цих генів була пов'язана з процесами м'язового росту і їх диференціацією, менша частина – з регуляцією метаболізму. Серед переліку генів – гени, що регулюють експресію міогенних регуляторних факторів (PlexinA2), приймають участь у розвитку м'язової гіпертрофії (Igfbp4). Підвищене метилювання при цьому спостерігалось на сайтах зв'язування міогенних регуляторних факторів MyoD і міогеніну.

У іншому дослідженні при пошуку асоціацій між ДНК метилюванням та скелетною м'язовою масою у 50 дискордантних монозиготних близнюків виявлено 36081 сигналів, з яких у реплікативних дослідженнях на 1196 особах було підтверджено 134 [12]. Сім асоціацій між метилюванням та SMM, демонстрували гени *DNAH12*, *CAND1*, *CYP4F29P*, and *ZFP64*.

*Повногеномне дослідження ДНК-метилювання і генної експресії у скелетних м'язах людей виявило, що силові вправи, які індукують м'язову гіпертрофію супроводжуються епігенетичною модифікацією 17565 CpG сайтів. 9153 сайти були гіпометильовані, а 8212 – гіперметильовані [71]. Під час 7-ми тижневого тренування частота гіпометильованих сайтів не змінилася, а після детренування зросла до 18816, тоді як частота гіперметильованих сайтів не змінилася. *AXIN1*, *GRIK2*, *CAMK4*, *TRAF1* – гіпометильовані гени з посиленою експресією після навантаження та підтримання ними гіпометильованого статусу в умовах відсутності тренувань, коли м'язова маса повертається до вихідного рівня. Зміни їх метильованого статусу демонструють м'язову пам'ять при ранній гіпертрофії м'язів.*

Висновок. Гіпертрофія скелетних м'язів, як прояв їх пластичності, залежить як від спадкових чинників, так і від впливу факторів зовнішнього середовища, а саме фізичних навантажень та харчування. Обидві групи факторів реалізують свою дію на молекулярно-генетичному рівні. Схильність до розвитку гіпертрофії, збільшеної безжирової маси тіла обумовлюється сукупністю генетичних поліморфізмів, до яких належать одонуклеотидні поліморфізми, інсерція/делеція та тандемні повтори різних ділянок ДНК. До переліку молекулярно-генетичних маркерів, що асоційовані з показниками безжирової м'язової маси та гіпертрофії належать поліморфізми генів структурних білків саркомерів, міогенних регуляторних факторів, генів білків, учасників сигнальних шляхів, генів епігенетичних факторів. Вплив фізичних вправ на скелетні м'язи та розвиток гіпертрофії опосередковані епігенетичними механізмами та дією некодуючих РНК (miRNA та lncRNA), які забезпечують також механізми м'язової пам'яті.

Література

1. Bottinelli R, Reggiani C. Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity. *Prog Biophys Mol Biol* [Internet]. Pergamon; 2000 Feb 1 [cited 2018 Sep 14];73(2–4):195–262.
2. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokinome: Discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. Nature Publishing Group. 2016;15(10):719–29.
3. Trombetti A, Reid KF, Hars M. Age-associated declines in muscle mass, strength, power, and physical performance: impact on fear of falling and quality of life. *Osteoporos Int*. 2016;27(2):463–71.
4. Hoppeler H. Molecular networks in skeletal muscle plasticity. *J Exp Biol* [Internet]. 2016;219(2):205–13.
5. Fluck M. Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli. *J Exp Biol* [Internet]. 2006;209(12):2239–48.
6. Fernandes T, Soci UPR, Melo SFS. Signaling Pathways that Mediate Skeletal Muscle Hypertrophy: Effects of Exercise Training. *Skelet Muscle – From Myogenes to Clin Relations* [Internet]. 2012.
7. Sakuma K, Yamaguchi A. Molecular Mechanisms Controlling Skeletal Muscle Mass. *Muscle cell tissue*. 2015;484.
8. Verbrugge SAJ, Schönfelder M, Becker L, Nezhad FY, de Angelis MH, Wackerhage H. Genes whose gain or loss-of-function increases skeletal muscle mass in mice: A systematic literature review. *Front Physiol*. 2018;9(MAY).
9. Golberg ND, Druzhevskaya AM, Rogozkin VA, Ahmetov II. Role of mTOR in the regulation of skeletal muscle metabolism. *Hum Physiol* [Internet]. 2014;40(5):580–8.
10. Medina-Gomez C, Kemp JP, Dimou NL, Kreiner E, Chesi A, Zemel BS, et al. Bivariate genome-wide association meta-analysis of pediatric musculoskeletal traits reveals pleiotropic effects at the SREBF1/TOM1L2 locus. *Nat Commun* [Internet]. Springer US;2017;8(1):1–10.
11. Arden NK, Spector TD. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res*. 1997;12(12):2076–81.
12. Livshits G, Gao F, Malkin I, Needhamsen M, Xia Y, Yuan W, et al. Contribution of Heritability and Epigenetic Factors to Skeletal Muscle Mass Variation in United Kingdom Twins. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Washington, DC: Endocrine Society. 2016 Jun 4;101(6):2450–9.
13. Manuscript A. UKPMC Funders Group. *Genome*. 2010;24(5):238–45.
14. Boyle EA, Li YI, Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell* [Internet]. Elsevier. 2017;169(7):1177–86.
15. MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, Gil L, Hall P, Hastings E, et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D896–901.
16. Roth SM. Genetic aspects of skeletal muscle strength and mass with relevance to sarcopenia. *Bonekey Rep* [Internet]. Nature Publishing Group. 2012;1(APRIL):1–7.
17. Karanikolou A, Wang G, Pitsiladis Y. Letter to the editor: A genetic-based algorithm for personalized resistance training. *Biol Sport*. 2017;34(1):31–3.
18. Roca I, Fernández-Marmiesse A, Gouveia S, Segovia M, Couce ML. Prioritization of variants detected by next generation sequencing according to the mutation tolerance and mutational architecture of the corresponding genes. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
19. Liu XG, Tan LJ, Lei SF, Liu YJ, Shen H, Wang L, et al. Genome-wide Association and Replication Studies Identified TRHR as an Important Gene for Lean Body Mass. *Am J Hum Genet* [Internet]. The American Society of Human Genetics; 2009;84(3):418–23.
20. Lunardi CC, Lima RM, Pereira RW, Leite TKM, Siqueira ABM, Oliveira RJ. Association between polymorphisms in the TRHR gene, fat-free mass, and muscle strength in older women. *Age (Omaha)* [Internet]. 2013;35(6):2477–83.
21. Urano T, Shiraki M, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S. Large-scale analysis reveals a functional single-nucleotide polymorphism in the 5'-flanking region of PRDM16 gene associated with lean body mass. *Aging Cell*. 2014;13(4):739–43.
22. Liu X, Zhao L-J, Liu Y-J, Xiong D-H, Recker RR, Deng H-W. The MTHFR gene polymorphism is associated with lean body mass but not fat body mass. *Hum Genet* [Internet]. 2008;123(2):189–96.
23. Terruzzi I, Senesi P, Montesano A, Torre A La, Alberti G, Benedini S, et al. Genetic polymorphisms of the enzymes involved in DNA methylation and synthesis in elite athletes. *Physiol Genomics*. 2011;43:965–73.
24. Swart KMA, Enneman AW, van Wijngaarden JP, van Dijk SC, Brouwer-Brolsma EM, Ham AC, et al. Homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C/T polymorphism in relation to muscle mass and strength, physical performance and postural sway. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. Macmillan Publishers Limited; 2013 May 22;67:743.
25. Hai R, Pei Y-F, Shen H, Zhang L, Liu X-G, Lin Y, et al. Genome-wide association study of copy number variation identified gremlin1 as a candidate gene for lean body mass. *J Hum Genet* [Internet]. The Japan Society of Human Genetics; 2011 Nov 3;57:33.
26. Han Y, Pei Y, Liu Y, Zhang L, Wu S, Tian Q, et al. Bivariate genome-wide association study suggests fatty acid desaturase genes and cadherin DCHS2 for variation of both compressive strength index and appendicular lean mass in males. *Bone* [Internet]. Elsevier; 2012 Dec 1;51(6):1000–7.
27. Wang L, Athinarayanan S, Jiang G, Chalassani N, Zhang M, Liu W. Fatty Acid Desaturase 1 (FADS1) Gene Polymorphisms Control Human Hepatic Lipid Composition. *NIH Public Access*. 2016;61(1):119–28.
28. Tintle NL, Pottala JV, Lacey S, Ramachandran V, Rogers A, Clark J, et al. A genome-wide association study of fourteen red blood cell fatty acids in the Framingham Heart Study. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2016;94:65–72.
29. Ran S, Liu YJ, Zhang L, Pei Y, Yang TL, Hai R, et al. Genome-wide association study identified copy number variants important for appendicular lean mass. *PLoS One*. 2014;9(3).
30. Ran S, Zhang L, Liu L, Feng AP, Pei YF, Han YY, et al. Gene-based genome-wide association study identified 19p13.3 for lean body mass. *Sci Rep* [Internet]. Nature Publishing Group. 2017;7:1–8.
31. Zillikens MC, Demissie S, Hsu Y-H, Yerges-Armstrong LM, Chou W-C, Stolk L, et al. Large meta-analysis of genome-wide association studies identifies five loci for lean body mass. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(1):80.
32. Lukk M, Kapushesky M, Nikkilä J, Parkinson H, Goncalves A, Huber W, et al. *NIH Public Access*. 2010;28(4):322–4.
33. Korostishevsky M, Steves CJ, Malkin I, Spector T, Williams FMK, Livshits G. Genomics and metabolomics of muscular mass in a community-based sample of UK females. *Eur J Hum Genet* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;24(2):277–83.
34. DiMario JX. KLF10 Gene Expression Modulates Fibrosis in Dystrophic Skeletal Muscle. *Am J Pathol* [Internet]. Elsevier; 2018 May 1;188(5):1263–75.
35. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: Role in health and disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2013;23(5):165–71.
36. Tonino P, Kiss B, Strom J, Methawasin M, Smith JE, Kolb J, et al. The giant protein titin regulates the length of the striated muscle thick filament. *Nat Commun* [Internet]. Springer US. 2017;8(1):1–10.
37. Krüger M, Köttler S. Titin, a central mediator for hypertrophic signaling, exercise-induced mechanosignaling and skeletal muscle remodeling. *Front Physiol*. 2016;7(MAR):1–8.
38. Savarese M, Maggi L, Vihola A. Interpreting genetic variants in titin in patients with muscle disorders. *JAMA Neurol* [Internet]. 2018 May 1;75(5):557–65.
39. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hübner C, Riebel T, Kömen W, et al. Myostatin Mutation Associated with Gross Muscle Hypertrophy in a Child. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(26):2682–8.
40. Santiago C, Ruiz JR, Rodríguez-Romo G, Fiuza-Luces C, Yvert T, Gonzalez-Freire M, et al. The K153R Polymorphism in the Myostatin Gene and Muscle Power Phenotypes in Young, Non-Athletic Men. *PLoS One*. 2011;6(1):1–5.

41. Li X, Wang S-J, Tan SC, Chew PL, Liu L, Wang L, et al. The A55T and K153R polymorphisms of MSTN gene are associated with the strength training-induced muscle hypertrophy among Han Chinese men. *J Sports Sci* [Internet]. Routledge. 2014;32(9):883–91.
42. Szláma G, Trexler M, Buday L, Patthy L. K153R polymorphism in myostatin gene increases the rate of myostatin activation by furin. *FEBS Lett*. 2015;589(3):295–301.
43. Haidet AM, Rizo L, Handy C, Umapathi P, Eagle A, Shilling C, et al. Long-term enhancement of skeletal muscle mass and strength by single gene administration of myostatin inhibitors. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2008;105(11):4318–22.
44. Latres E, Pangilinan J, Milosic L, Bauerlein R, Na E, Potocky TB, et al. Myostatin blockade with a fully human monoclonal antibody induces muscle hypertrophy and reverses muscle atrophy in young and aged mice. *Skelet Muscle* [Internet]. Skeletal Muscle. 2015;5(1):1–13.
45. Pirruccello-Straub M, Jackson J, Wawersik S, Webster MT, Salta L, Long K, et al. Blocking extracellular activation of myostatin as a strategy for treating muscle wasting. *Sci Rep* [Internet]. Springer US. 2018;8(1):1–15.
46. Hernández-Hernández JM, García-González EG, Brun CE, Rudnicki MA. The myogenic regulatory factors, determinants of muscle development, cell identity and regeneration. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. Elsevier Ltd. 2017;72:10–8.
47. Aguiar AF, Vechetti-Júnior IJ, Alves De Souza RW, Castan EP, Milanezi-Aguiar RC, Padovani CR, et al. Myogenin, MyoD and IGF-I regulate muscle mass but not fiber-type conversion during resistance training in rats. *Int J Sports Med*. 2013;34(4):293–301.
48. Schiaffino S, Dyar KA, Calabria E. Skeletal muscle mass is controlled by the MRF4–MEF2 axis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2018;21(3).
49. Nie M, Deng Z-L, Liu J, Wang D-Z, Nie M, Deng Z-L, et al. Noncoding RNAs, Emerging Regulators of Skeletal Muscle Development and Diseases, Noncoding RNAs, Emerging Regulators of Skeletal Muscle Development and Diseases. *BioMed Res Int BioMed Res Int* [Internet]. 2015;2015, 2015:e676575.
50. Gonçalves TJM, Armand A-S. Non-coding RNAs in skeletal muscle regeneration. *Non-coding RNA Res* [Internet]. Elsevier Ltd. 2017;2(1):56–67.
51. Hagan M, Zhou M, Ashraf M, Kim I, Su H, Neal L, et al. Determination. 2018;(1):1–6.
52. Wang J, Tan J, Qi Q, Yang L, Wang Y, Zhang C, et al. MiR-487b-3p suppresses the proliferation and differentiation of myoblasts by targeting IRS1 in skeletal muscle myogenesis. *Int J Biol Sci*. 2018;14(7):760–74.
53. Rooij E Van, Quiat D, Johnson BA, Sutherland LB, Qi X, Richardson A, et al. Expression and Muscle Performance. 2010;17(5):662–73.
54. Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, Åkerström T, Nielsen AR, Pedersen BK, et al. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2010;588(20):4029–37.
55. Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: a new resource of biomarkers. *Mutat Res* [Internet]. 2011;717(1–2):85–90.
56. Lewis A, Lee JY, Donaldson AV, Natanek SA, Vaidyanathan S, Man WDC, et al. Increased expression of H19/miR-675 is associated with a low fat-free mass index in patients with COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;(January):330–44.
57. Ogasawara R, Akimoto T, Umeno T, Sawada S, Hamaoka T, Fujita S. MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training. *Physiol Genomics* [Internet]. 2016;48(4):320–4.
58. Scheele C, Petrovic N, Faghihi MA, Lassmann T, Fredriksson K, Rooyackers O, et al. The human PINK1 locus is regulated in vivo by a non-coding natural antisense RNA during modulation of mitochondrial function. *BMC Genomics* [Internet]. 2007;8(1):74.
59. Mousavi K, Zare H, Dell'Orso S, Grontved L, Gutierrez-Cruz G, Derfoul A, et al. ERNAs Promote Transcription by Establishing Chromatin Accessibility at Defined Genomic Loci. *Mol Cell* [Internet]. Elsevier Inc. 2013;51(5):606–17.
60. Zhu M, Liu J, Xiao J, Yang L, Cai M, Shen H, et al. Lnc-mg is a long non-coding RNA that promotes myogenesis. *Nat Commun*. 2017;8:1–11.
61. Zhang ZK, Li J, Guan D, Liang C, Zhuo Z, Liu J, et al. A newly identified lncRNA MAR1 acts as a miR-487b sponge to promote skeletal muscle differentiation and regeneration. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(3):613–26.
62. Ferrari R, Fuchs SC, Krueel LFM, Cadore EL, Alberton CL, Pinto RS, et al. Effects of Different Concurrent Resistance and Aerobic Training Frequencies on Muscle Power and Muscle Quality in Trained Elderly Men: A Randomized Clinical Trial. *Aging Dis* [Internet]. 2016;7(6):697.
63. Liberman K, Nuvagah FL, Beyer I, Bautmans I. The effects of exercise on muscle strength, body composition, physical functioning and the inflammatory profile of older adults: a systematic review. Vol. 20, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2016. 1 p.
64. Roberts MD, Haun CT, Mobley CB, Mumford PW, Romero MA, Roberson PA, et al. Physiological differences between low versus high skeletal muscle hypertrophic responders to resistance exercise training: Current perspectives and future research directions. *Front Physiol*. 2018;9(JUL):1–17.
65. He L, Van Roie E, Bogaerts A, Morse CI, Delecluse C, Verschuere S, et al. Genetic predisposition score predicts the increases of knee strength and muscle mass after one-year exercise in healthy elderly. *Exp Gerontol*. Elsevier. 2018;111(July):17–26.
66. Pickering C, Kiely J. Exercise genetics: Seeking clarity from noise. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017;3(1).
67. Jones N, Kiely J, Suraci B, Collins DJ, Lorenzo DD, Pickering C, et al. A genetic-based algorithm for personalized resistance training. *Biol Sport*. 2016;33(2):117–26.
68. Howlett KF, McGee SL. Epigenetic regulation of skeletal muscle metabolism. *Clin Sci* [Internet]. 2016;130(13):1051–63.
69. Brown WM. Exercise-associated DNA methylation change in skeletal muscle and the importance of imprinted genes: A bioinformatics meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(24):1568–78.
70. Kanzleiter T, Jähner M, Schulze G, Selbig J, Hallahan N, Schwenk RW, et al. Exercise training alters DNA methylation patterns in genes related to muscle growth and differentiation in mice. *Am J Physiol – Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;308(10):E912–20.
71. Seaborne RA, Strauss J, Cocks M, Shepherd S, O'Brien TD, Van Someren KA, et al. Human Skeletal Muscle Possesses an Epigenetic Memory of Hypertrophy. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–17.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ, ЩО ОБУМОВЛЮЮТЬ ГІПЕРТРОФІЮ СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ

Дроздовська С. Б., Калинський М. І.

Резюме. Маса скелетних м'язів – важливий показник здоров'я та фізичної працездатності людини. Займаючи близько 50% маси тіла, скелетні м'язи відіграють ключову роль не тільки у руховій активності, але й підтримці метаболічного статусу організму. Хоча роль спадковості та генетична детермінованість м'язової маси доведена декілька десятиліть назад, сучасні наукові дослідження встановили низку нових генетичних та епігенетичних факторів впливу на стан м'язової маси. Мета роботи – встановити основні молекулярно-генетичні фактори, що обумовлюють розвиток гіпертрофії скелетних м'язів. У статті описано тенденції та виклики сучасних досліджень у області молекулярної генетики м'язової діяльності, що стосуються генетичних маркерів маси скелетних м'язів. Розглядаються особливості успадкування м'язової маси та механізми гіпертрофії скелетних м'язів під впливом фізичних навантажень. Аналізується роль структурних білків міофібрил, міогенних регуляторних факторів на властивості та кількісні показники м'язової маси такі як загальна безжирова маса тіла, площа поперечного перерізу м'язу. Створено перелік молекулярно-генетичних маркерів, щодо яких у широкогономних дослідженнях встановлено асоціацію з показниками м'язової маси. Заторкуються не тільки класичні генетичні маркери, такі як SNP та CNV, але некодуючі РНК та епігенетичні фактори.

Ключові слова: гіпертрофія м'язів, скелетна м'язова маса, поліморфізм генів, загальна безжирова маса тіла, безжирова маса кінцівок, молекулярно-генетичні маркери.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ГИПЕРТРОФИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Дроздовская С. Б., Калинин М. И.

Резюме. Масса скелетных мышц – важный показатель здоровья и физической работоспособности человека. Занимая около 50% массы тела, скелетные мышцы играют ключевую роль не только в двигательной активности, но и поддержке метаболического статуса организма. Хотя роль наследственности и генетическая детерминированность мышечной массы доказана несколько десятилетий назад, современные научные исследования установили ряд новых генетических и эпигенетических факторов влияния на состояние мышечной массы. Цель работы – установить основные молекулярно-генетические факторы, обуславливающие развитие гипертрофии скелетных мышц. В статье описаны тенденции и вызовы современных исследований в области молекулярной генетики мышечной деятельности, касающиеся генетических маркеров массы скелетных мышц. Рассматриваются особенности наследования мышечной массы и механизмы гипертрофии скелетных мышц под влиянием физических нагрузок. Анализируется роль структурных белков миофибрилл, миогенных регуляторных факторов на свойства и количественные показатели мышечной массы такие как общая безжировая масса тела, площадь поперечного сечения мышц. Описаны молекулярно-генетические маркеры, с которыми в широкогеномных исследованиях установлено ассоциацию с показателями мышечной массы. Исследуются не только классические генетические маркеры, такие как SNP и CNV, но некодирующие РНК и эпигенетические факторы.

Ключевые слова: гипертрофия мышц, скелетная мышечная масса, полиморфизм генов, общая безжировая масса тела, безжировая масса конечностей, молекулярно-генетические маркеры.

MOLECULAR GENETIC FACTORS OF THE SKELETAL MUSCLE HYPERTROPHY

Drozdovska S. B., Kalinski M. I.

Abstract. Skeletal muscle mass is an important indicator of human health and physical performance. Representing about 50% of body weight, skeletal muscles play a key role not only in motor activity, but also in maintaining the body's metabolic status. The muscle mass is an important factor as the physical human qualities that underlie its sporting achievements and health index, duration and quality of life. Although the role of heredity and genetic determination of muscle mass was proved several decades ago, modern scientific research has established a number of new genetic and epigenetic factors influencing the muscle mass and muscle hypertrophy. The purpose of the work is to discuss the molecular genetic factors of the development of skeletal muscle hypertrophy. The article describes the trends and challenges of modern research in the field of molecular genetics of muscle activity relating to genetic markers of skeletal muscle mass. The features of inheritance of muscle mass and mechanisms of skeletal muscle hypertrophy under the influence of physical loads are considered. It has been shown that hypertrophy of skeletal muscles, as a manifestation of their plasticity, depends on hereditary and environmental factors. Both groups of factors are carried out their effect on the molecular genetic level. The role of structural proteins of myofibrils, myogenic regulatory factors on the properties and quantitative indicators of muscle mass such as total lean body mass, muscle cross-sectional area are analyzed. Molecular genetic markers associated with muscle mass indexes have been described. The list of molecular genetic markers associated with indicators of lean muscle mass and muscle hypertrophy includes genes polymorphisms of the sarcomers' structural proteins, myogenic regulatory factors, signaling pathways genes, genes of epigenetic factors. The article examines not only classical genetic markers, such as SNP and CNV. The effect of physical exercises on skeletal muscle and the development of hypertrophy are mediated by epigenetic mechanisms and the action of non-coding RNA (miRNA and lncRNA)

Key words: muscle hypertrophy, skeletal muscle mass, gene polymorphism, total body lean mass, appendicular lean mass, molecular genetic markers.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 06.11.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-22-27

УДК 616-076: 612. 313:612.018:543.645.2

Евстигнеев И. В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГОРМОНОВ В СЛЮНЕ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины» (г. Днепр)

yevstigneevi@gmail.com

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Статья является фрагментом НИР кафедры внутренней медицины 3 «Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца в сочетании с коморбидными состояниями», № государственной регистрации 0117u0047291.

Свободные СГ из плазмы крови попадают в клетки слюнных желез, в результате диффузии по градиенту концентрации – в слюнные протоки. Для

нейтральных СГ наиболее распространенным механизмом их проникновения в слюну является быстрая диффузия через клетки слюнных желез, таким образом, их содержание в слюне не зависит от скорости секреции слюны [1,2,3]. Для заряженных СГ, таких как дегидроэпиандростерон (DHEAS), диффузия происходит между ацинарными клетками слюнных желез, а его концентрация обратно пропорциональна скорости секреции слюны; pH влияет на скорость секреции слюны и распределение поляризованных СГ. В слюне могут определяться не сами свободные