

На правах рукописи

ДРУЖЕВСКАЯ АНАСТАСИЯ МИХАЙЛОВНА

**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ
МИОГЕННОГО ФАКТОРА 6 И АЛЬФА-АКТИНИНА-3
И ИХ АССОЦИАЦИЯ СО СТРУКТУРОЙ И ФУНКЦИЕЙ
СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ЧЕЛОВЕКА**

03.01.04 - Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Санкт-Петербург – 2009

Работа выполнена в Секторе биохимии спорта Федерального государственного учреждения «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физической культуры» (ФГУ СПб НИИФК).

Научный руководитель:
кандидат биологических наук, доцент **Астратенкова Ирина Викторовна**

Официальные оппоненты:
доктор биологических наук, профессор Розенгарт Евгений Викторович
доктор медицинских наук, профессор Шавловский Михаил Михайлович

Ведущая организация: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П.Павлова.

Защита состоится «....»2010 года в часов на заседании совета Д 001.022.03 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук при Научно-исследовательском институте экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН по адресу: 197376, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., д.69/71

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке НИИЭМ СЗО РАМН по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Ак. Павлова, д.12

Автореферат разослан «....»2010 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор биологических наук, профессор

Л.В. Пучкова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

После успешной реализации многолетней международной программы «Геном человека» появилась возможность выявлять гены, тесно ассоциированные с формированием, развитием и проявлением физических качеств человека. Генетические факторы наряду с эпигенетическими и средовыми играют важную роль в детерминации индивидуальных различий в проявлении физических качеств и адаптационных возможностях человека [Ahmetov and Rogozkin, 2009]. Последняя генетическая карта физической активности, выпущенная группой американских ученых, включает 239 генов и 119 локусов количественных признаков, полиморфизмы которых ассоциированы с развитием и проявлением выносливости, быстроты и силы, а также связаны со структурой скелетных мышц, тренируемостью и ограничением физической деятельности [Bray et al., 2009]. Фенотипы физической активности являются высоко полигенными [Williams, 2008], поэтому для создания молекулярных диагностических комплексов необходимо увеличивать объем исследований в области функциональной геномики и расширять спектр полиморфных генов, ассоциированных с физической активностью.

Поиск полиморфных генов-кандидатов и их использование в изучении генетической предрасположенности к выполнению различных физических нагрузок основан на знании молекулярных механизмов мышечной деятельности и предположении, что полиморфизм данного гена может повлиять на уровень метаболических процессов в организме [Рогозкин и др., 2004]. Анализ исследований в области молекулярной биологии и генетики физической активности, а также понимание необходимости миогенного фактора 6 (MYF6) и структурного белка α -актинина-3 для формирования скелетных мышц и поддержания целостности мышечного аппарата у взрослого человека повлияли на выбор генов-кандидатов. MYF6 регулирует экспрессию множества генов и является одним из ключевых факторов, выполняющих важную функцию в миогенезе на эмбриональной стадии развития и репарации скелетных мышц во взрослом организме человека [Braun et al., 1990; Kassari-Duchossoy et al., 2004]. Известно также, что MYF6 принимает участие в детерминации композиции мышечных волокон [Pin and Konieczny, 2002; Walters et al., 2004] и гипертрофии скелетных мышц при физических нагрузках [Psilander et al., 2003; Dieli-Conwright et al., 2009]. Альфа-актинин-3, связывающий актиновые филаменты в быстрых гликолитических мышечных волокнах, стабилизирует сократительный аппарат скелетных мышц [Imamura et al., 1988; Beggs et al., 1992]. Кроме выполнения механической функции α -актинин-3 взаимодействует с белками, вовлеченными во множество сигнальных и метаболических путей, что говорит о его возможной регуляторной роли [Mills et al., 2001]. Отсутствие α -актинина-3 в быстрых мышечных волокнах, вызванное нонсенс-мутацией в кодирующей последовательности гена *ACTN3*, может стать причиной

пониженного уровня развития скоростно-силовых качеств человека [Yang et al., 2003; Niemi and Majamaa, 2005; Papadimitriou et al., 2007]. На этом основании можно предположить, что вариации генов *MYF6* и *ACTN3* способны повлиять на метаболизм мышечной ткани и процессы адаптации скелетных мышц к физическим нагрузкам.

Цель настоящей работы заключалась в изучении ассоциации полиморфизмов генов *MYF6* и *ACTN3* со структурой и функцией скелетных мышц человека.

Задачи исследования:

1. Разработать методику определения полиморфизма С964Т гена *MYF6*.
2. Провести анализ полиморфизмов С964Т гена *MYF6* и R577X гена *ACTN3* и распределения частот генотипов и аллелей у жителей России (контрольная группа) и в группах спортсменов различных специализаций и квалификаций.
3. Определить ассоциацию полиморфизмов С964Т гена *MYF6* и R577X гена *ACTN3* с морфофункциональными показателями человека и морфометрическими параметрами скелетных мышц у спортсменов и в группах физически активных здоровых людей.
4. Проверить гипотезу о возможной ассоциации полиморфизмов С964Т гена *MYF6* и R577X гена *ACTN3* со степенью гипертрофии мышечных волокон и отдельных мышц в результате длительных тренировок смешанной и силовой направленности.

Научная новизна.

Впервые определены частоты генотипов и аллелей по гену *MYF6* (С964Т полиморфизм) и *ACTN3* (R577X полиморфизм) у жителей России, Великобритании и у российских спортсменов. Обнаружена ассоциация С964Т полиморфизма гена *MYF6* (964ТТ генотип) со спортивной деятельностью, направленной на развитие выносливости. Результаты одномоментных и динамических исследований по поиску ассоциации С964Т полиморфизма гена *MYF6* с составом мышечных волокон и размером отдельных мышц позволяют отнести генотип 964ТТ по *MYF6* к генетическим маркерам мышечной работоспособности. При проведении исследования «случай-контроль» впервые показано, что 577RR генотип по гену *ACTN3* дает преимущество не только для развития и проявления скорости и силы, но и для качества выносливости. Результаты сравнительного анализа R577X полиморфизма гена *ACTN3* с морфофункциональными параметрами мышечной деятельности в результате систематической мышечной деятельности подтверждают благоприятное влияние 577R аллеля на развитие и проявление физических качеств человека.

Научно-практическое значение.

Результаты данной работы вносят вклад в развитие геномики физической активности, а также биохимии и физиологии мышечной деятельности. **В комплексе** с другими генами-маркерами мышечной

деятельности генотипирование по генам *ACTN3* и *MYF6* может быть использовано для определения индивидуальной предрасположенности к развитию и проявлению физических качеств человека. Проведение такого генетического теста спортсменам и лицам, занимающимся фитнесом, позволит индивидуализировать тренировочный процесс для оптимального развития двигательных качеств и повышения мышечной массы, а также поможет сохранить здоровье на протяжении спортивной карьеры. Предложенный комплексный подход исследования полиморфизмов – от ассоциации со спортивной деятельностью до анализа мышечных волокон – может быть применен для проведения молекулярно-генетических исследований по поиску взаимосвязи «генотип-фенотип». Более того, знания о генетических маркерах мышечной деятельности могут помочь в правильной организации экспериментов, в которых необходимо учитывать принцип генетической однородности выборок (одинаковое число аллелей, ассоциированных с определенным мышечным фенотипом).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Полиморфизмы С964Т гена *MYF6* и R577X гена *ACTN3* ассоциируются с физической активностью человека. Частота 964ТТ генотипа (статистически значимо) и 964Т аллеля (статистически незначимо) гена *MYF6* выше в группе спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением выносливости по сравнению с контрольной группой; частота 577RR генотипа и 577R аллеля гена *ACTN3* превалирует в группе спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми видами спорта и видами спорта на выносливость. На этом основании *MYF6* ТТ генотип можно рассматривать как маркер предрасположенности к развитию и проявлению выносливости, а *ACTN3* R аллель и RR генотип – к физической деятельности любой направленности.
2. С964Т полиморфизм гена *MYF6* ассоциирован с размером мышц и мышечных волокон. Носители 964ТТ генотипа и 964Т аллеля обладают большей площадью поперечного сечения (ППС) мышц и мышечных волокон за счет преобладания медленных волокон. R577X полиморфизм гена *ACTN3* не связан с исходным размером мышц, ППС и составом мышечных волокон.
3. В результате силовой тренировки у носителей генотипа 577RR по *ACTN3* имелась тенденция к большему приросту максимальной произвольной силы (МПС) и более высокой степени гипертрофии отдельных мышц и быстрых мышечных волокон. После тренировки смешанной направленности ассоциация полиморфизмов генов *MYF6* и *ACTN3* со степенью мышечной гипертрофии не выявлена.
4. С964Т полиморфизм гена *MYF6* не имеет статистически значимого эффекта на антропометрические, композиционные, силовые и функциональные показатели профессиональных спортсменов.

Внедрение результатов. Результаты научного исследования используются в училищах и детско-юношеских школах олимпийского резерва г.Санкт-Петербурга, а также в программе спортивно-ориентированного физического воспитания учеников пяти школ г.Сургута.

Личный вклад автора. Автором лично выполнены обзор литературы, планирование исследований, разработка методики определения C964T полиморфизма гена *MYF6*, весь объем молекулярно-генетической диагностики (забор биологического материала, выделение ДНК различными методами, анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ)), гистоморфологический анализ мышечной ткани, компьютерный анализ изображений магнитно-резонансной томографии (МРТ), измерение морфофункциональных показателей у бодибилдеров, статистический анализ и обработка полученных результатов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на X, XI, XII и XIII конгрессах Европейского колледжа спортивных наук (Белград, Сербия и Черногория, 2005; Лозанна, Швейцария, 2006; Ювяскюля, Финляндия, 2007; Эшторил, Португалия, 2008), III и IV Всероссийских с международным участием школах-конференциях по физиологии мышц и мышечной деятельности (Москва 2005, 2007), IX и X Всероссийских конференциях «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2006, 2007), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы физической культуры и спорта» (Санкт-Петербург, 2008) и на ежегодных научных итоговых конференциях и конференциях аспирантов ФГУ СПб НИИ физической культуры (2006, 2007, 2008).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 21 печатная работа, в том числе 8 работ в изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 137 страницах, содержит 22 рисунка и 22 таблицы. Список литературы состоит из 137 источников, включающих 14 работ отечественных авторов и 123 – иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании «случай-контроль» приняли участие 2139 человека. Основная контрольная группа состояла из 1197 человек. В спортивную группу при исследовании полиморфизма *MYF6* входило 563 спортсмена различных специализаций и квалификаций, *ACTN3* – 942 спортсмена. Выборка для исследования с помощью подхода «генотип-фенотип» насчитывала 784 человек: 173 человека, входящих в общую группу спортсменов, и 611 физически активных здоровых людей.

Для анализа полиморфизма гена *MYF6* группа спортсменов была разделена на пять подгрупп в соответствии с типом энергообеспечения и характером физической нагрузки:

I группа ($n = 135$) – умеренная мощность; выносливость;

II группа ($n = 86$) – большая мощность; выносливость;

III группа ($n = 123$) – переменная мощность; ловкость, быстрота, сила и выносливость;

IV группа ($n = 119$) – максимальная мощность; сила и быстрота;

V группа ($n = 100$) – максимальная мощность; быстрота и сила.

При исследовании полиморфизма *ACTN3* спортсмены относились к одной из двух подгрупп: виды спорта с преимущественным проявлением скорости и силы ($n = 486$) и виды спорта с преимущественным проявлением выносливости ($n = 456$).

Молекулярно-генетические методы

Для молекулярно-генетического анализа использовали геномную ДНК испытуемых, выделенную из различного биологического материала (эпителиальные клетки ротовой полости, кровь и мышечная ткань).

Методика определения С964Т полиморфизма гена *MYF6* была разработана с использованием биотехнологической информационной базы данных NCBI, приложения «SNP» для идентификации мутации и программы «BLAST» для подбора праймеров.

Генотипирование образцов ДНК проводили при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием двухпраймерной системы:

Прямой праймер *MYF6*: 5'-GAAGATCCCACCGACCCTTCCTGGC-3'

Обратный праймер *MYF6*: 5'-GAGGCTAGACCTAAGCCACTCGCA-3'

Прямой праймер *ACTN3*: 5'-CTGTTGCCTGTGGTAAGTGGG-3'

Обратный праймер *ACTN3*: 5'-TGGTCACAGTATGCAGGAGGG-3'

Далее проводили ПДРФ-анализ, применяя для гидролиза ампликонов специфические эндонуклеазы рестрикции: SphI для *MYF6* и DdeI для *ACTN3*. Анализ продуктов рестрикции проводился электрофоретическим разделением в полиакриламидном либо агарозном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете.

Гистоморфологический анализ мышечной ткани

Образцы мышечной ткани *m. semitendinosus* 8 физически активных здоровых мужчин фиксировали в 4% формалине и хранили в 80% растворе этанола при 4°C. Для приготовления гистоморфологического препарата проводили инклюзию образца в парафин и при помощи микротомы получали срезы мышечной ткани. После дегидратации этанолом препараты окрашивали гематоксилином и эозином и просматривали в электронном микроскопе. Измерение ППС мышечных волокон осуществляли с использованием компьютерной программы «Infinity Analyse Software».

Иммуногистохимический анализ мышечной ткани

Биопсия скелетных мышц из *m. vastus lateralis* 15 физически активных здоровых мужчин и 26 конькобежцев проводилась сотрудниками Института медико-биологических проблем РАН (ИМБП РАН, Москва) под руководством проф. О.Л.Виноградовой. Иммуногистохимический анализ мышечной ткани выполняли с помощью иммунофлуоресцентной техники. Для выявления изоформ тяжелых цепей миозина (ТЦМ) применяли первичные антитела против медленных и быстрых ТЦМ и вторичные антитела, конъюгированные с FITC.

Метод магнитно-резонансной томографии и компьютерный анализ полученных изображений отдельных мышц

Компьютерные изображения МРТ нижних конечностей 548 рекрутов Великобритании получали, используя мобильный МР сканер 1.5 Tesla Siemens Sonata (работа выполнена сотрудниками University College London под руководством проф. Hugh Montgomery). Нами проводился анализ МРТ изображений с помощью компьютерной программы CMR-Tools©. Измеряли ППС *m. rectus femoris* правого и левого бедра до и после 12-недельной смешанной тренировки.

Аналогичным способом сотрудники ИМБП РАН проводили анализ МРТ изображений у 15 физически активных здоровых людей до и после силовой тренировки (классической и статодинамической). После определения ППС всего бедра, *m. quadriceps*

femoris, *m. rectus femoris*, *m. vastus lateralis*, *m. gluteus max*, а также подкожного жира на передней и задней сторонах бедра с использованием программы Autocad 2000 проводили вычисление их объемов. У участников эксперимента также измеряли МПС.

Оценка морфофункциональных показателей

Определение функциональных показателей аэробной и анаэробной работоспособности у 86 гребцов в тесте с нарастающей нагрузкой на механическом гребном эргометре было проведено сотрудниками ИМБП РАН. Замеры антропометрических показателей и композиционных показателей, а также сбор анкетных данных по силовым параметрам у 61 профессионального бодибилдера осуществлялся нами за день до начала турнира. Толщину кожно-жировых складок измеряли методом калиперометрии, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью пульсометрии и измерением артериального давления.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программ GraphPad InStat, Statistica 6.0 или STATA 9.0. Сравнительный анализ осуществляли с использованием критерия хи-квадрат, точного теста Фишера, непарного t-теста Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA. Значение $P < 0.05$ считали подтверждением статистически значимых различий.

Результаты собственных исследований

1. Результаты генотипирования спортсменов и контрольной группы

1.1. Распределение генотипов и аллелей по гену *MYF6*

Впервые получено распределение генотипов и аллелей по полиморфизму С964Т гена *MYF6* в российской популяции. Частота встречаемости редкого С аллеля среди жителей Санкт-Петербурга составляла 42.3%, генотипы соотносились следующим образом: СС – 16.5%, СТ – 51.6%, ТТ – 31.9%. Сравнение полученных результатов со значениями базы данных SNP генома человека (The International HarMap Project) показало отсутствие различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей гена *MYF6* у жителей Санкт-Петербурга по сравнению с данными для европейской популяции. У жителей Великобритании (собственные данные) частота встречаемости генотипа ТТ была на 8% выше, чем у жителей Санкт-Петербурга ($P = 0.03$).

Статистически значимых различий между группой спортсменов и группой контроля обнаружено не было. При этом частота ТТ генотипа была выше, а частота гетерозиготного генотипа СТ ниже у спортсменов по сравнению с контролем, однако различие статистической значимости не достигало (ТТ $P = 0.2$; СТ $P = 0.1$). В таблице 1 представлены результаты распределения генотипов и аллелей по *MYF6* в подгруппах спортсменов, разбитых на основании типа энергообеспечения и характера физической нагрузки, а также в отдельных видах спорта.

Увеличение частоты встречаемости Т аллеля и ТТ генотипа обнаружено у спортсменов I группы, занимающихся видами спорта на выносливость с умеренным проявлением мощности выполнения физической нагрузки ($P = 0.07$ и $P = 0.044$). При этом частота Т аллеля возрастала с ростом квалификации спортсменов-стайеров: квалифицированные спортсмены (1 разряд и КМС) – 62.0%; высококвалифицированные спортсмены (МС, МСМК и ЗМС) – 66.7%, и понижалась с ростом

квалификации спортсменов-спринтеров: квалифицированные спортсмены – 63.8%; высококвалифицированные спортсмены – 50.8% ($P = 0.45$, $P = 0.06$, соответственно).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей по гену *MYF6* у спортсменов и в контрольной группе.

Группа	n	MYF6 генотип, %			P_1	Аллель T, %	P_2
		CC	CT	TT			
I	135	14.7	42.4	42.9	0.044*	64.0	0.07
II	86	15.1	53.5	31.4	0.95	58.1	0.92
III	123	15.7	43.4	40.9	0.45	62.4	0.48
IV	119	21.2	45.5	33.3	0.40	56.1	0.78
V	100	23.5	52.8	23.8	0.48	50.2	0.54
Все спортсмены	563	17.8	44.7	37.5	0.26	59.9	0.46
Контрольная группа	182	16.5	51.6	31.9	1	57.7	1

Примечание. * $P_1 < 0.05$ – статистически значимые различия в распределении всех генотипов между группами спортсменов и контрольной группой.

Таким образом, TT генотип является благоприятным для развития и проявления качества выносливости, а полиморфизм гена *MYF6* может быть ассоциирован с физической активностью человека.

1.2. Распределение генотипов и аллелей по гену *ACTN3*

Анализ частот встречаемости генотипов и аллелей по гену *ACTN3* среди жителей России показал, что частота редкого X аллеля составила 38.7%. Генотипы распределились следующим образом: RR – 36.8%, RX – 49.0% и XX – 14.2%. Эти результаты не отличались от данных, полученных при исследованиях полиморфизма R577X в различных европеоидных популяциях [Mills et al., 2001; Yang et al., 2003; Moran et al., 2007].

Распределение частот аллелей и генотипов по *ACTN3* среди спортсменов отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 11.5$; $df = 2$, $P = 0.003$), что указывает на произошедший спортивный отбор на основании генетической предрасположенности человека. Соотношение частот генотипов в общей группе спортсменов скоростно-силовых видов спорта статистически значимо отличалось от распределения в контрольной группе ($P < 0.0001$). Частота X аллеля оказалась ниже как у мужчин (34.3% против 39.8% в контрольной группе; $P = 0.021$), так и у женщин (30.5% против 37.8%; $P = 0.034$). В таблице 2 представлено распределение в группе спортсменов скоростно-силовой направленности с детальным рассмотрением по видам спорта. У представителей почти всех видов спорта в данной группе XX генотип и X аллель наблюдались реже, чем в контрольной группе. Обнаружена линейная зависимость между частотой встречаемости генотипа XX и спортивной квалификацией ЗМС – 3.4% ($n = 29$), МСМК – 4.2% ($n = 71$), МС – 7.3% ($n = 206$), КМС и первый разряд – 6.7% ($n = 180$) ($P < 0.0001$).

В таблице 3 представлено распределение генотипов по *ACTN3* и частоты X аллеля среди спортсменов, занимающихся видами спорта, в которых для выполнения упражнений основным физическим качеством

является выносливость. Распределение частот генотипов не подчинялось равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 14.2$; $df = 2$, $P = 0.0008$), отличая группу спортсменов-стайеров от обычной популяции.

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей по гену *ACTN3* у спортсменов скоростно-силовых видов и в контрольной группе.

Вид спорта	n	ACTN3 генотип, %			P ₁	X аллель, %	P ₂
		RR	RX	XX			
Бег 100–400 м	70	30.0	60.0	10.0	0.19	40.0	0.82
Бодибилдинг	23	60.9	34.8	4.3	0.05*	21.7	0.029*
Борьба	58	39.7	53.4	6.9	0.29	33.6	0.32
Волейбол	9	22.2	77.8	0	0.19	38.9	0.98
Горнолыжный спорт	29	58.6	34.5	6.9	0.052	24.1	0.034*
Конькобежный спорт	90	36.7	57.8	5.5	0.052	34.4	0.29
Метания, толкание ядра	15	40.0	40.0	20.0	0.73	40.0	0.88
Плавание 50–100 м	10	40.0	60.0	0	0.43	30.0	0.57
Прыжки в длину, тройной, с шестом	8	50.0	50.0	0	0.47	25.0	0.39
Прыжки с трамплина	18	38.9	55.6	5.6	0.57	33.3	0.63
Силовое троеборье	9	33.3	55.6	11.1	0.92	38.9	0.98
Спортивная гимнастика	44	40.9	54.5	4.6	0.19	31.8	0.23
Тяжелая атлетика	55	34.5	56.4	9.1	0.44	37.3	0.84
Фигурное катание	10	50.0	50.0	0	0.39	25.0	0.31
Футбол	4	75.0	25.0	0	0.27	12.5	0.25
Хоккей с шайбой	34	41.2	58.8	0	0.059	29.4	0.15
Все спортсмены	486	39.7	53.9	6.4	<0.0001*	33.3	0.004*
Контрольная группа	1197	36.8	49.0	14.2	1.00	38.7	1.00

Примечание. * $P < 0.05$ – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой. * $P_1 < 0.05$, различия в распределении всех генотипов. * $P_2 < 0.05$, различия в распределении аллелей.

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей по гену *ACTN3* у спортсменов видов спорта на выносливость и в контрольной группе.

Вид спорта	n	ACTN3 генотип, %			P ₁	X аллель, %	P ₂
		RR	RX	XX			
Биатлон	40	42.5	55.0	2.5	0.1	30.0	0.13
Лыжные гонки	98	45.9	49.0	5.1	0.019*	29.6	0.0093*
Спортивная ходьба	21	33.3	52.4	14.3	0.95	40.5	0.97
Велошоссе	34	47.1	52.9	0	0.049*	26.5	0.049*
Гребля академическая	187	32.1	62.6	5.3	0.0002*	36.6	0.42
Плавание 0.8-25 км	42	52.4	30.9	16.7	0.059	32.1	0.21
Триатлон	34	35.3	64.7	0	0.038*	32.3	0.33
Все	456	39.3	55.0	5.7	<0.0001*	33.2	0.0025*
Контроль	1197	36.8	49.0	14.2	1.00	38.7	1.00

Примечание. * $P < 0.05$ – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой. * $P_1 < 0.05$, различия в распределении всех генотипов. * $P_2 < 0.05$, различия в распределении аллелей.

Как и в случае со спортсменами скоростно-силовой направленности, распределение частот генотипов среди спортсменов-стайеров статистически значимо различалось с контрольной группой ($P < 0.0001$). Носителями

генотипа XX являлись всего 5.7% спортсменов (против 14.2% в контрольной группе; $P < 0.0001$). Частота аллеля X оказалась ниже среди спортсменов на 6% по сравнению с контролем (33.2% против 39.0%; $P = 0.0025$). При рассмотрении генетического распределения частот аллелей и генотипов по *ACTN3* среди спортсменов разных полов выявлены статистически значимые различия по сравнению с контролем как у мужчин (6.8%, $P = 0.0003$), так и у женщин (3.7%, $P = 0.003$). Ни один из высококвалифицированных спортсменов-стайеров (ЗМС) ($n = 30$) не был носителем XX генотипа по гену *ACTN3* ($P = 0.016$ по сравнению с контролем). Частота XX генотипа среди спортсменов с учетом их квалификации распределялась следующим образом: МСМК – 9.1% ($n = 99$), МС – 7.6% ($n = 105$) ($P = 0.056$) и КМС и первый разряд – 4.1% ($n = 222$) ($P < 0.0001$).

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном эффекте наличия R аллеля (генотипы RR и RX), а значит и наличия белка α -актинина-3 в скелетных мышцах, на двигательную деятельность любой направленности.

2. Ассоциация C964T полиморфизма гена MYF6 с морфофункциональными показателями спортсменов

Для проверки гипотезы о возможной ассоциации полиморфизма гена *MYF6* с морфофункциональными показателями (всего 23 показателя) был проведен анализ данного полиморфизма в двух группах обследуемых. В первую группу входили 86 спортсменов, занимающихся академической греблей (32 женщины и 54 мужчины). Вторая группа состояла из 61 профессионального бодибилдера (21 женщина и 40 мужчин). В результате сравнительного анализа полиморфизма *MYF6* не выявлено какой-либо статистически значимой ассоциации с композиционными, антропометрическими, силовыми и функциональными показателями спортсменов.

3. Ассоциация полиморфизмов C964T гена MYF6 и R577X гена ACTN3 с размером и композицией мышечных волокон

Для изучения ассоциации полиморфизма *MYF6* с размером и композицией мышечных волокон было обследовано 8 здоровых физически активных мужчин (СС генотип – 2 человека, СТ – 2, ТТ – 4). Как видно из диаграммы (Рис.1), средняя ППС мышечных волокон оказалась больше почти в 2 раза у носителей генотипа ТТ (41385 ± 14636 мкм²) по сравнению с носителями гомозиготного СС (23065 ± 20691 мкм²) и гетерозиготного (25642 ± 20084 мкм²) генотипов ($P < 0.0001$).

Вторая экспериментальная группа состояла из 26 конькобежцев-многоборцев (СС генотип – 6 человек, СТ – 10, ТТ – 10). Все обследуемые были квалифицированными спортсменами (МСМК – 2 человека, МС – 17 КМС – 7). Выявлено, что носители генотипа ТТ обладали большей ППС мышечных волокон (6278.8 ± 1560.4 мм²) по сравнению с носителями СС (5500.7 ± 852.7 мм²) и СТ (5195.4 ± 1278.8 мм²) генотипов ($P = 0.04$) (Табл.4). У носителей ТТ генотипа среднее значение ППС медленных мышечных

волокон ($6196.2 \pm 1197.5 \text{ мм}^2$) было выше, чем у СС гомозигот (5280.3 ± 401.5) ($P = 0.09$). Статистически значимых различий в процентном соотношении быстрых и медленных волокон у лиц с разными генотипами по гену *MYF6* не обнаружено.

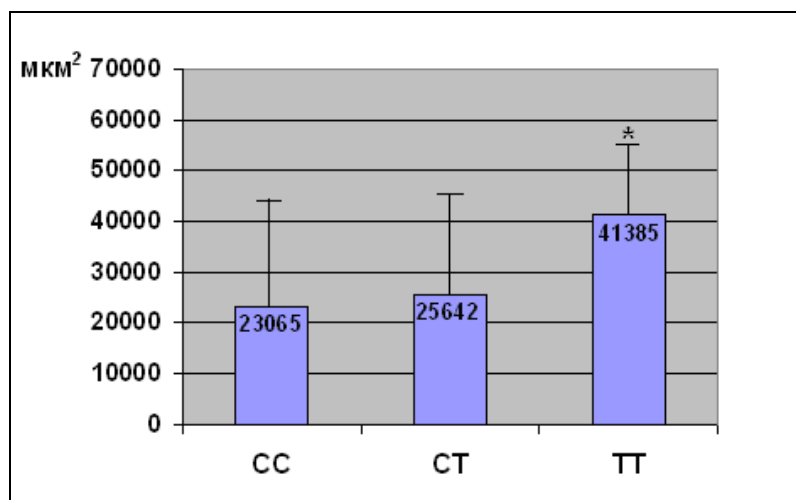


Рис.1. Средние значения ППС мышечных волокон *m. semitendinosus* у физически активных мужчин с учетом генотипа по *MYF6*. * $P < 0.0001$.

Таблица 4

Композиция и ППС мышечных волокон в *m. vastus lateralis* у конькобежцев с различными генотипами по *MYF6*.

Генотип	МВ, %	БВ, %	ППС МВ, мм²	ППС БВ, мм²
СС ($n = 6$)	68.5 ± 6.9	38.0 ± 5.8	5280.3 ± 401.5	5721.0 ± 1149.8
СТ ($n = 10$)	67.2 ± 10.0	41.8 ± 8.5	5511.1 ± 1201.8	4879.7 ± 1336.5
ТТ ($n = 10$)	63.6 ± 3.7	42.4 ± 11.7	6196.2 ± 1197.5	6361.3 ± 1921.2
<i>P</i>	0.60	0.65	0.21	0.13

Для проверки гипотезы об ассоциации полиморфизма *ACTN3* с размером и соотношением быстрых и медленных волокон скелетных мышц был проведен иммуногистохимический анализ ткани *m. vastus lateralis* у 55 здоровых физически активных мужчин. У людей с различными генотипами по *ACTN3* статистически значимых отличий в процентном содержании мышечных волокон в *m. vastus lateralis*, а также в размере быстрых и медленных волокон не выявлено.

4. Ассоциация полиморфизмов С964Т гена *MYF6* и R577X гена *ACTN3* с размером *m. rectus femoris*

Исследование, проводимое с целью поиска ассоциации полиморфизмов генов мышечных белков *ACTN3* и *MYF6* с размерами скелетных мышц человека, включало в себя анализ изображений МРТ нижних конечностей человека и сравнительный анализ между рассчитанной ППС *m. rectus femoris* и генотипами по данным генам. Для оценки однородности выборки проведен анализ антропометрических параметров участников эксперимента; статистически значимых различий в возрасте, росте и весе между носителями разных генотипов по *MYF6* ($P = 0.16$) и по *ACTN3* ($P = 0.9$) обнаружено не было. Среднее значение ППС прямой мышцы бедра было меньше у носителей гомозиготного генотипа СС ($1413.11 \pm 262.40 \text{ мм}^2$) по сравнению с носителями СТ ($1491.61 \pm 264.17 \text{ мм}^2$) и ТТ ($1473.81 \pm 245.16 \text{ мм}^2$) генотипов

($P = 0.05$) (Табл.5). После объединения носителей Т аллеля в единую группу (СТ и ТТ генотипы) было выявлено, что у носителей Т аллеля размер мышц был на 5% больше по сравнению с носителями СС генотипа по *MYF6* (среднее значение ППС: $P = 0.022$, правое бедро: $P = 0.037$, левое бедро: $P = 0.018$).

Таблица 5

ППС *m. rectus femoris* в зависимости от генотипа по *MYF6*.

ППС, мм ²	Генотип			P
	СС (n = 84)	СТ (n = 233)	ТТ (n = 233)	
Правое бедро	1443.81 ± 288.04	1517.06 ± 278.48	1505.55 ± 263.21	0.10
Левое бедро	1382.42 ± 255.42	1466.16 ± 266.74	1442.08 ± 243.43	0.04*
Среднее значение	1413.11 ± 262.40	1491.61 ± 264.17	1473.81 ± 245.16	0.05*

Примечание. * $P \leq 0.05$.

Изучение ассоциации полиморфизма гена *ACTN3* с размерами *m. rectus femoris* проводилось по схеме, аналогичной изучению гена *MYF6*. Статистически значимых различий при сравнении ППС *m. rectus femoris* у носителей различных генотипов по гену *ACTN3* обнаружено не было (Табл.6). Можно отметить тенденцию к увеличению размера исследованной мышцы у носителей R аллеля (RR – 1489.73 ± 248.10 мм², RX – 1464.97 ± 273.03 мм²) по сравнению с XX гомозиготами (1451.97 ± 228.84; $P = 0.42$).

Таблица 6

ППС *m. rectus femoris* в зависимости от генотипа по *ACTN3*.

ППС, мм ²	Генотип			P
	RR (n = 185)	RX (n = 254)	XX (n = 109)	
Правое бедро	1519.46 ± 262.16	1495.99 ± 294.71	1475.62 ± 241.72	0.46
Левое бедро	1460.00 ± 250.13	1433.94 ± 270.34	1428.32 ± 228.57	0.48
Среднее значение	1489.73 ± 248.10	1464.97 ± 273.03	1451.97 ± 228.84	0.42

5. Ассоциация полиморфизмов C964T гена *MYF6* и R577X гена *ACTN3* со степенью гипертрофии *m. rectus femoris* после смешанной тренировки

Влияние систематической мышечной деятельности на размер *m. rectus femoris* оценивали у рекрутов армии Великобритании с учетом полиморфизмов генов *MYF6* и *ACTN3*. Тренировочная программа продолжительностью 12 недель включала упражнения на развитие выносливости и упражнения, развивающие скоростно-силовые качества. Среднее значение прироста *m. rectus femoris* обеих конечностей в группе обследованных (333 человека), полностью выполнивших тренировочную программу, составило 179.85 ± 137.95 мм², или на 12% выше исходных значений среднего размера исследованной мышцы. Связь полиморфизма гена *MYF6* со степенью гипертрофии мышцы не найдена, хотя имелась некоторая тенденция к повышению ППС *m. rectus femoris* у носителей ТТ гомозиготного генотипа (189.31 ± 150.45 мм²) по сравнению с носителями СС гомозиготного (170.09 ± 112.62 мм²) и гетерозиготного (173.26 ± 132.20 мм²) генотипов ($P = 0.46$). После тренировки смешанной направленности у носителей разных генотипов по *ACTN3* не было обнаружено статистически значимых различий в размере прямой мышцы бедра.

6. Ассоциация R577X полиморфизма гена *ACTN3* со степенью гипертрофии отдельных мышц и мышечных волокон после силовой тренировки

Изучение ассоциации полиморфизма *ACTN3* со степенью рабочей гипертрофии после 8-недельной силовой тренировки включала проведение оценки размера мышц и мышечных волокон, а также измерение МПС мышц у 15 здоровых физически активных мужчин. Семь человек тренировались по классической схеме силовой тренировки с нагрузкой 80-85% от МПС (RR генотип – 4 человека, RX – 3). Данная тренировка незначительно изменила состав мышечных волокон *m. vastus lateralis* обследуемых. Статистически значимых отличий в составе волокон у людей с различными генотипами по *ACTN3* до и после тренировки выявлено не было. Разная степень увеличения содержания быстрых волокон (RR: 4.1 ± 2.5 %, RX: 6.7 ± 3.9 %) и уменьшения медленных волокон (RR: 3.9 ± 3.5 %, RX: 1.3 ± 1.7 %) в ходе тренировки также не имела статистически значимой корреляции с носительством того или иного генотипа ($P = 0.9$ и $P = 0.8$, соответственно).

После классической силовой тренировки прирост ППС быстрых и медленных мышечных волокон оказался больше у носителей RR генотипа (прирост: БВ – 1933.1 ± 548.2 мм², МВ – 1110.3 ± 258.8 мм²) по сравнению с носителями RX генотипа (прирост: БВ – 726.7 ± 108.8 мм², МВ – 678.6 ± 34.0 мм²) (Рис.2). Статистически значимая ассоциация между приростом ППС волокон и полиморфизмом по *ACTN3* не была обнаружена, однако тенденция была весьма значимой (БВ: $P = 0.058$, МВ: $P = 0.088$).

До и после классической силовой тренировки у испытуемых был проведен анализ МПС с учетом генотипов по *ACTN3*. Прирост МПС составил 392 ± 49 Н у носителей RR гомозиготного генотипа и 294 ± 49 Н – у носителей гетерозиготного генотипа ($P = 0.088$).

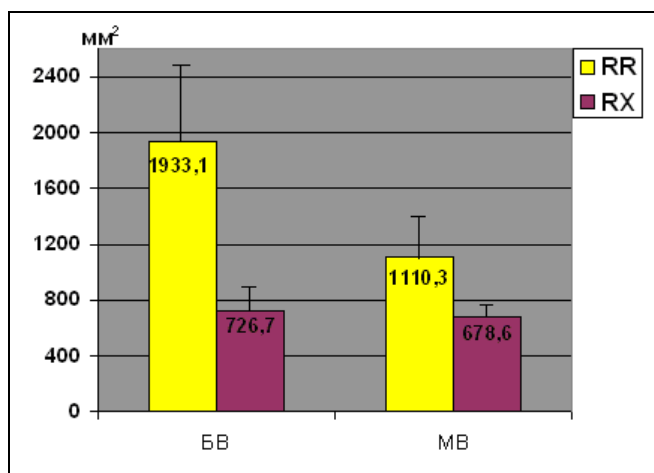


Рис.2. Воздействие классической силовой тренировки на изменение ППС мышечных волокон с учетом генотипа по *ACTN3*.

Сравнительный анализ изменения композиционных показателей мышц в результате силовых тренировок проведен у семи испытуемых, которые тренировались по классической схеме и у восьми испытуемых, завершивших низкоинтенсивную статодинамическую тренировку без расслабления с

нагрузкой 50% от МПС (RR генотип – 6 человек, RX – 2). После завершения тренировок обоих типов различия между носителями двух генотипов по *ACTN3* в таких показателях, как прирост общей сухой мышечной массы бедра (без жира), изменение объемов всего бедра и жировой складки оказались статистически незначимыми. Результаты анализа увеличения объемов мышц бедра после силовых тренировок разного типа с учетом полиморфизма *ACTN3* представлены в таблице 7.

Таблица 7

Динамика объемов мышц бедра после силовой тренировки с учетом генотипа по *ACTN3*.

Прирост, мм ³	Классическая тренировка		P	Статодинамическая тренировка		P
	RR генотип	RX генотип		RR генотип	RX генотип	
<i>m. rectus femoris</i>	103.86 ± 6.50	97.84 ± 0.67	0.27	103.37 ± 7.30	104.67 ± 0.14	0.82
<i>m. vastus lateralis</i>	120.75 ± 8.57	107.36 ± 8.03	0.12	105.95 ± 5.77	103.41 ± 3.59	0.59
<i>m. quadriceps femoris</i>	118.09 ± 7.20	105.73 ± 6.62	0.09	110.09 ± 11.9	106.91 ± 9.71	0.75
<i>m. gluteus maximus</i>	116.76 ± 7.37	119.66 ± 2.02	0.62	114.39 ± 7.88	104.27 ± 4.40	0.15

После силовой тренировки, проводимой по классической схеме, прирост *m. quadriceps femoris* был выше у носителей гомозиготного генотипа RR по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа (118.09 ± 3.22 мм³ против 105.73 ± 4.68 мм³; P = 0.09). После статодинамической тренировки тенденция к ассоциации полиморфизма гена *ACTN3* с гипертрофическим эффектом выявлена для *m. gluteus max*. Увеличение объема данной мышцы после такого типа тренировки было также выше у носителей RR генотипа, чем у носителей гетерозиготного генотипа (114.39 ± 3.22 мм³ против 104.27 ± 3.11 мм³; P = 0.15).

ОБСУЖДЕНИЕ

Новизна данного исследования заключалась как в выборе генов-кандидатов, так и в применении различных подходов для выявления ассоциации C964T полиморфизма гена *MYF6* и R577X полиморфизма *ACTN3*. Исследование было организовано таким образом, что выявление ассоциации полиморфизмов с мышечной деятельностью проводили с применением различных подходов – «случай-контроль» (*case-control study*), одномоментное поперечное исследование (*cross-sectional study*), динамическое продольное исследование (*longitudinal study*) на трех уровнях: организма человека (оценка морфофункциональных параметров), отдельных мышц и мышечных волокон.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей у российских спортсменов 13 видов спорта частота TT генотипа статистически значимо выше у спортсменов-стайеров, основным физическим качеством которых для выполнения физических нагрузок является выносливость с проявлением умеренной мощности. Частота T аллеля возрастала с ростом квалификации в данной подгруппе, что подтверждает благоприятствующее воздействие T аллеля для развития физического качества выносливости (на уровне тенденции).

При исследовании фенотипа мышц в большой однородной группе рекрутов Великобритании выявлена связь T аллеля и TT генотипа по гену

MYF6 с размером *m. rectus femoris*. Анализ связи С964Т полиморфизма гена *MYF6* с составом и размером мышечных волокон *m. vastus lateralis*, проводимый в группе спортсменов, занимающихся конькобежным многоборьем, показал, что ППС всех мышечных волокон была больше у носителей генотипа ТТ по сравнению с носителями СС и СТ генотипов. Результаты определения размеров мышечных волокон *m. semitendinosus* в группе физически активных здоровых людей также выявили более высокую ППС мышечных волокон у носителей генотипа ТТ по сравнению с носителями СС и СТ генотипов. Следует отметить, что для подтверждения ассоциации С964Т полиморфизма гена *MYF6* с мышечной деятельностью человека требуется проведение дальнейших исследований на группах высококвалифицированных спортсменов в других лабораториях мира, а причины обнаруженных различий необходимо изучать на клеточном и молекулярном уровне.

Результаты настоящего исследования R577X полиморфизма гена *ACTN3* согласуются с ранее полученными данными [Yang et al., 2003; Niemi and Majamaa, 2005; Papadimitriou et al., 2007; Santiago et al., 2008; Roth et al., 2008]. Новизна нашей работы заключалась в том, что полиморфизм гена *ACTN3* был впервые изучен в российской популяции и у российских спортсменов, причем на более многочисленных выборках высококвалифицированных спортсменов, чем это сделано в других лабораториях. Наши результаты показывают, что RR и RX генотипы ассоциированы с предрасположенностью к скоростно-силовым видам спорта и положительно коррелируют с высокой квалификацией спортсменов спринтеров и силовиков. Механизмы, которые лежат в основе обнаруженной ассоциации R577X полиморфизма *ACTN3* со скоростно-силовой деятельностью, возможно, связаны с более высоким содержанием быстрых мышечных волокон IIx типа у RR гомозигот по сравнению с XX гомозиготами [Vincent et al., 2007].

Наше исследование является первым, показавшим, что пониженная частота 577XX генотипа наблюдалась также среди спортсменов, занимающихся видами спорта на развитие выносливости по сравнению с контрольной группой. Возможным объяснением найденной ассоциации может быть негативное воздействие, которое оказывает отсутствие α -актинина-3, на силовой компонент в видах спорта на выносливость. Исследование полиморфизма гена *ACTN3* с помощью подхода «генотип-фенотип» позволило обнаружить некоторое подтверждение полученным данным с помощью анализа распределений частот и аллелей в группе спортсменов.

Влияние полиморфизма гена *ACTN3* на степень гипертрофии отдельных мышц бедра и мышечных волокон *m. vastus lateralis* в результате 8-недельной силовой тренировки разных типов проводили в группе физически активных здоровых мужчин. Тенденция к большему гипертрофическому эффекту, происходящему за счет увеличения объема быстрых мышечных волокон, наблюдалась у носителей RR генотипа.

Прирост МПС в ходе классической силовой тренировки наблюдался также в большей степени у носителей RR гомозиготного генотипа по *ACTN3*, что объясняется большей степенью гипертрофии быстрых мышечных волокон у носителей данного генотипа. Обнаружены тенденции к ассоциации R577X полиморфизма со степенью гипертрофии отдельных мышц. Значения увеличения объема *m. quadriceps femoris* при тренировке по классической схеме и *m. gluteus max* при статодинамической тренировке были выше у носителей RR генотипа по *ACTN3* по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа. Таким образом, присутствие полноценного белка α -актинина-3 создает условия к повышенной степени гипертрофии мышц и мышечных волокон, что приводит к увеличению силовых показателей мышц. Обнаруженная ассоциация с тренируемостью согласуется с данными зарубежных исследований [Norman et al., 2009] и поддерживает полученные нами данные о связи полиморфизма гена *ACTN3* со скоростно-силовым статусом у российских спортсменов, а также гипотезу о том, что присутствие в мышцах α -актинина-3 имеет благоприятный эффект на функционирование мышц при генерации сильных сокращений на большой скорости.

В заключение следует отметить, использование полученных данных в практической работе тренеров повысит результативность спортивного отбора и сохранит здоровье спортсменов при реализации учебно-тренировочной программы в стрессовых ситуациях, с которыми сопряжены занятия спортом.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проанализированы полиморфные варианты генов *MYF6* и *ACTN3* у жителей России. Частоты редких аллелей генов в контрольной выборке составили: аллель 964C гена *MYF6* – 42.3%, аллель 577X гена *ACTN3* – 38.7%.
2. На основании сравнения данных распределения частот генотипов и аллелей у российских спортсменов различных специализаций и квалификаций и в контрольной выборке, обнаружена ассоциация генотипа 964TT по *MYF6* с предрасположенностью к развитию и проявлению выносливости, генотипа 577RR и аллеля 577R по *ACTN3* – с предрасположенностью к развитию и проявлению скоростно-силовых физических качеств и качества выносливости.
3. Выявлена ассоциация 964TT генотипа и 964T аллеля по *MYF6* с более высокими значениями размера *m. rectus femoris* и ППС мышечных волокон *m. semitendinosus* и *m. vastus lateralis*; у носителей 964TT генотипа наблюдалась тенденция к увеличению ППС медленных волокон *m. vastus lateralis* ($P = 0.09$). Ассоциация R577X полиморфизма гена *ACTN3* с размером *m. rectus femoris*, а также с ППС и составом мышечных волокон *m. vastus lateralis* не обнаружена.
4. Сравнительный анализ полиморфизма гена *MYF6* с морфофункциональными показателями спортсменов (аэробными, анаэробными, антропометрическими, композиционными, силовыми) не выявил между ними какой-либо ассоциации.

5. В результате силовой тренировки у носителей генотипа 577RR по *ACTN3* обнаружена тенденция к большему приросту максимальной произвольной силы ($P = 0.088$), более высокой степени гипертрофии отдельных мышц ($P = 0.09$) и быстрых мышечных волокон ($P = 0.058$). После тренировки смешанной направленности ассоциация полиморфизмов генов *MYF6* и *ACTN3* со степенью мышечной гипертрофии не выявлена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОММЕНДАЦИИ

1. Полиморфизмы С964Т гена *MYF6* и R557X гена *ACTN3* могут быть использованы в диагностическом комплексе с другими значимыми генетическими полиморфизмами в качестве маркеров предрасположенности к физической деятельности. Носителям генотипа 964ТТ по *MYF6* могут быть предложены занятия видами спорта с преимущественным проявлением выносливости; носителям генотипа 577RR по *ACTN3* – занятия видами спорта как скоростно-силовой направленности, так и на выносливость, поскольку генотип 577RR является благоприятным для любой физической деятельности человека.
2. Предложенный комплексный подход, включающий поиск ассоциаций полиморфизмов генов со спортивной деятельностью, морфофункциональными характеристиками организма, параметрами мышц и мышечных волокон может быть применен для выявления новых значимых генетических маркеров предрасположенности к физической деятельности.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рогозкин В.А., Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Федотовская О.Н. Гены-маркеры предрасположенности к скоростно-силовым видам спорта // **Теория и практика физической культуры**. – №1. – 2005. – С.2-4.
2. Дружевская А.М., Астратенкова И.В., Рогозкин В.А. Полиморфизм гена альфа-актинина3 (*ACTN3*) у спортсменов // Мат. III Всерос. с межд. участием школы-конф. по физиологии мышц и мышеч. деятельности, посвящ. 250-летию МГУ им.М.В.Ломоносова. 1-4 февраля 2005 г. – Москва, 2005. – С.69.
3. **Druzhevskaya A.**, Astratenkova I. Alfa-actinin-3 gene (*ACTN3*) polymorphism in power-oriented athletes // The 10th Annual Congress ECSS, July 13-16, 2005, Belgrade, Serbia. Abs. Book. – 2005. – P.213.
4. Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Комкова А.И., Любаева Е.В., Таракин П.П., Нетреба А.И., Попов Д.В., Вдовина А.Б., Виноградова О.Л., Шенкман Б.С., Рогозкин В.А. Значение комплексного анализа факторов генетической предрасположенности к мышечной деятельности человека // **Медико-биологические технологии**

- повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. Сб. статей. – М., 2006. – С.23-38.
5. **Druzhevskaya A.M.**, Netreba A.I., Popov D.V., Lyubaeva E.V., Astratenkova I.V., Montgomery H.E., Rogozkin V.A. Association of *ACTN3* genotype with physical performance and response to power training // The 11th Annual Congress ECSS. July 5-8, 2006, Lausanne, Switzerland. Abs. Book. – 2006. – P.196.
 6. Ахметов И.И., Астратенкова И.В., **Дружевская А.М.**, Комкова А.И., Любаева Е.В., Таракин П.П., Шенкман Б.С., Рогозкин В.А. Ассоциация полиморфизмов генов с типом мышечных волокон // **Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.** – 2006. – Т.92. – №7. – С.883-888.
 7. **Дружевская А.М.** Полиморфизм гена *ACTN3* у спортсменов // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов. Сб. науч. тр. – СПб., 2006. – С.58-67.
 8. **Дружевская А.М.**, Астратенкова И.В., Любаева Е.В., Нетреба А.И. Попов Д.В. Ассоциация полиморфизма гена *ACTN3* с физической деятельностью и гипертрофией скелетных мышц при силовой тренировке // Сб. тр. СПбНИИФК. Итог. науч. конф., 18-19 декабря 2006 г. – СПб., 2006. – С.206-211.
 9. Ахметов И.И., Нетреба А.И., Попов Д.В., Астратенкова И.В., Глотов А.С., Глотов О.С., **Дружевская А.М.**, Асеев М.В., Виноградова О.Л., Рогозкин В.А. Выявление генетических факторов, детерминирующих индивидуальные различия в приросте мышечной силы и массы в ответ на силовые упражнения // Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. Вып. 3. Сб. статей. – М., 2007. – С.13-21.
 10. **Druzhevskaya A.M.**, Ahmetov I.I., Popov D.V., Astratenkova I.V., Missina S.S. Vinogradova O.L. Rogozkin V.A. Application of genetic markers for prognosis of physical performance in athletes // Eur J Hum Genet. Supp 1. – 2007. – V.15. – P.270.
 11. **Дружевская А.М.** Полиморфизм гена *MYF6* у спортсменов // Сб. науч. тр. аспирантов СПбНИИФК. – СПб: СПбНИИФК, 2007. – С.35-41.
 12. **Druzhevskaya A.M.**, Popov D.V., Lyubaeva E.V., Missina S.S., Astratenkova I.V., Vinogradova O.L., Ahmetov I.I. *MYF6* (myogenic factor 6) gene variation in athletes // 12th Annual Congress ECSS, July 11-14, 2007, Jyväskylä, Finland. Abs. Book – 2007. – P.85-86.
 13. Ахметов И.И., Дондуковская Р.Р., Рябинкова Е.К., Топанова А.А., **Дружевская А.М.**, Можайская И.А., Хальчицкий С.Е., Шихова Ю.В., Назаренко А.Ю., Астратенкова И.В. Генетические маркеры предрасположенности к занятиям бодибилдингом и фитнесом // **Теория и практика физической культуры.** – 2008. – №1 – С.74-80.
 14. Ахметов И.И., Хакимуллина А.М., **Дружевская А.М.**, Можайская И.А., Шихова Ю.В., Хальчицкий С.Е., Астратенкова И.В., Комкова А.И., Рогозкин В.А. Оценка суммарного вклада аллелей генов в

- определение предрасположенности к спорту // **Теория и практика физической культуры.** – 2008. – №3. – С.67-72.
15. Ахметов И.И. Попов Д.В. Астратенкова И.В. Дружевская А.М. Миссина С.С. Виноградова О.Л. Рогозкин В.А. Использование молекулярно-генетических методов для прогноза аэробных и анаэробных возможностей у спортсменов // **Физиология человека.** – 2008. – Т.34(3). – С.86-91.
 16. **Druzhevskaya A.M., Ahmetov I.I., Astratenkova I.V., Rogozkin V.A.** Association of the *ACTN3* R577X polymorphism with power athlete status in Russians // **Eur J Appl Physiol.** – 2008. – V.103(6). – 631-634.
 17. **Druzhevskaya A.M., Ahmetov I.I., Astratenkova I.V., Rogozkin V.A.** Association of the *ACTN3* gene variant with endurance athlete status // **Eur J Hum Genet. Supp. 2.** – 2008. – V.16. – P.363-364.
 18. **Druzhevskaya A., Montgomery H., Astratenkova I., Li K.W., Drenos F., Rogozkin V., Ahmetov I., Humphries S.** Association of *MYF6* (myogenic factor 6) genotype with muscle size phenotype and hypertrophic effect in men // 13th Annual Congress ECSS, July 9-12, 2008, Estoril, Portugal. Abs. Book. – 2008. – P.366.
 19. Астратенкова И.В., Ахметов И.И., Дружевская А.М., Хакимуллина А.М., Рогозкин В.А., Бальсевич В.К., Лубышева Л.И. Генетическое тестирование младших школьников г. Сургута // **Физическая культура: воспитание, образование, тренировка.** – 2008. – №4. – С.26-28.
 20. Дружевская А.М. Ассоциация полиморфизмов генов *ACTN3* и *MYF6* с размером мышц и мышечной гипертрофией после тренировки // Сб. науч. тр. аспирантов СПбНИИФК. – СПб: СПбНИИФК, 2008. – С.24-30.
 21. Ahmetov I.I, **Druzhevskaya A.M., Astratenkova I.V., Popov D.V., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A.** The *ACTN3* R577X polymorphism in Russian endurance athletes // **Br J Sports Med.** Published Online First: 21 August 2008.