

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc624325>

Протеомный и транскриптомный ответ скелетной мышцы человека на 12-недельную силовую тренировку

Е.М. Леднев^{1,2}, Т.Ф. Вепхвадзе², И.П. Смирнов¹, Р.И. Султанов¹, А.В. Желанкин¹,
А.В. Каныгина¹, Д.В. Попов^{1,2}, Э.В. Генерозов¹

¹ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

² Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Снижение массы и функциональных возможностей скелетных мышц способствует развитию различных патологий и росту травматизма. Исследование молекулярных механизмов адаптации скелетной мышцы к силовым тренировкам, направленным на увеличение мышечной массы и силы, представляется важной задачей для медицины и спорта.

Цель исследования — оценка изменений протеомного профиля (количественный панорамный масс-спектрометрический анализ) скелетной мышцы и корреляции этих изменений с экспрессией соответствующих мРНК (секвенирование РНК) до и после 12-недельных силовых тренировок, а также с изменениями транскриптома через 8 и 24 ч после однократной силовой нагрузки одной ногой.

Материалы и методы. 10 нетренированных мужчин (возраст — 23 (20,8–25,9) года, ИМТ — 22 (20,9–25,1) кг/м²) в течение 12 нед выполняли жим платформы сидя двумя ногами (3 раза в неделю, 50–75% от максимальной произвольной силы (МПС)). После тренировок добровольцы выполняли однократную силовую нагрузку одной ногой. До и после 12 нед тренировок оценивали МПС и объём четырёхглавой мышцы бедра. До и после тренировок, а также через 8 и 24 ч после однократной силовой нагрузки выполняли биопсию латеральной головки четырёхглавой мышцы бедра из нагружавшейся и контралатеральной конечностей для иммуногистохимического, протеомного (ВЭЖХ-МС/МС) и транскриптомного (РНК-секвенирование) анализа.

Результаты. 12 нед силовых тренировок увеличили МПС на 19%, объём четырёхглавой мышцы бедра — на 12%, площадь поперечного сечения волокон 2-го (быстрого) типа — на 29%, минимальный диаметр Фере волокон 2-го типа — на 10% и 1-го (медленного) типа — на 13%. Из 1174 детектированных белков 24 увеличили содержание, 83 понизили. Силовые тренировки привели к росту экспрессии 142 и уменьшению — 65 из 12 112 детектированных мРНК с обогащением функциональных терминов внеклеточной среды, матрикса, базальной мембраны и других. Установлено изменение содержания 433 мРНК через 8 ч и 639 мРНК — через 24 ч при сопоставлении однократно нагружавшейся мышцы с контралатеральной (гены, ассоциированные с сократительной активностью). Изменения содержания лишь малой части белков (5–9 из 107) коррелировали с изменениями соответствующих мРНК.

Заключение. Протеомный анализ показал, что 12-недельная силовая тренировка оказала слабое влияние на относительное содержание высокопредставленных белков в мышце. Прирост мышечной массы, вызванный тренировкой, по-видимому, объясняется одинаковым изменением скорости синтеза/деградации детектированных белков. Сопоставление протеомных данных с изменениями экспрессии мРНК после 12-недельной тренировки, а также через 8 и 24 ч после однократной нагрузки (ответ генов, специфический для сократительной активности) показало, что изменение содержания белков, вызванное силовой тренировкой, регулируется преимущественно на посттранскрипционном уровне.

Ключевые слова: экспрессия генов; силовая тренировка; мышечная пластичность; мышечные волокна; гипертрофия; протеомика.

Как цитировать:

Леднев Е.М., Вепхвадзе Т.Ф., Смирнов И.П., Султанов Р.И., Желанкин А.В., Каныгина А.В., Попов Д.В., Генерозов Э.В. Протеомный и транскриптомный ответ скелетной мышцы человека на 12-недельную силовую тренировку // Гены и клетки. 2024. Т. 19, № 2. С. 279–295. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc624325>

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc624325>

Proteomic and transcriptomic response of human skeletal muscle to 12-week resistance training

Egor M. Lednev^{1, 2}, Tatiana F. Vepkhvadze², Igor P. Smirnov¹, Rinat I. Sultanov¹, Andrey V. Zhelankin¹, Alexandra V. Kanygina¹, Daniil V. Popov^{1, 2}, Edward V. Generozov¹

¹ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

² Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Decreased skeletal muscle mass and properties lead to the development of various pathologies and increased risk for injuries. Studies of the molecular mechanisms of skeletal muscle adaptation to resistance training to increase muscle mass and strength appear imperative for medicine and sports.

AIM: To assess changes in the proteomic profile (quantitative panoramic mass spectrometric analysis) of skeletal muscles and the correlation of these changes with the expression of the corresponding mRNAs (RNA-sequencing) before and after 12 weeks of strength training and changes in the transcriptome 8 and 24 h after an acute resistance exercise with one leg.

METHODS: Ten untrained men (aged 23 [20.8–25.9] years; body mass index, 22 [20.9–25.1] kg/m²) performed a two-legged seated platform press for 12 weeks (3 times/week, 50–75% of maximum voluntary contraction [MVC]). After training, the volunteers performed an acute strength exercise with one leg. Before and after 12 weeks of training, the MVC and volume of the *quadriceps femoris* muscle were assessed. Before and after training, as well as 8 and 24 h after the acute resistance exercise, a biopsy of the *vastus lateralis* muscle was performed from the loaded and contralateral limbs for immunohistochemical, proteomic (high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry), and transcriptomic (RNA-sequencing) analyses.

RESULTS: The 12-week strength training increased the MVC by 19%, *quadriceps femoris* volume by 12%, cross-sectional area of type 2 (fast) fibers by 29%, minimum Feret diameter of type 2 fibers by 10%, and type 1 (slow) fibers by 13%. Of the 1174 detected proteins, 24 increased, and 83 decreased in content. Strength training resulted in an increase in the expression levels of 142 and a decrease in 65 of the 12,112 mRNAs detected, with enrichment for the functional terms of the extracellular environment, matrix, basement membrane, etc. Changes in the contents of 433 mRNAs after 8 h and 639 mRNAs after 24 h were found when comparing the once-loaded muscle with the contralateral one (genes associated with contractile activity). Changes in the content of only a small part of proteins (5–9 out of 107) correlated with the changes in the corresponding mRNAs.

CONCLUSION: Proteomic analysis showed that the 12-week resistance training had little effect on the relative abundance of high-abundance proteins in muscles. The increase in muscle mass induced by training appears to be explained by a similar change in the synthesis/degradation rates of the detected proteins. In the comparison of proteomic data with changes in mRNA expression after 12 weeks of training and 8 and 24 h after a single load (gene response specific to contractile activity), changes in protein contents caused by strength training were regulated mainly at the post-transcriptional level.

Keywords: gene expression; resistance training; cell plasticity; muscle fibers; hypertrophy; proteomics.

To cite this article:

Lednev EM, Vepkhvadze TF, Smirnov IP, Sultanov RI, Zhelankin AV, Kanygina AV, Popov DV, Generozov EV. Proteomic and transcriptomic response of human skeletal muscle to 12-week resistance training. *Genes & cells*. 2024;19(2):279–295. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc624325>

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение массы и силы мышц важно для спорта, поддержания здоровья и качества жизни (физической культуры), а также восстановительной медицины. Последнее связано с тем, что скелетная мускулатура составляет значительную (30–40%) часть массы тела и играет ключевую роль в регуляции углеводно-жирового обмена в организме человека. Снижение массы и функциональных возможностей скелетных мышц обуславливает развитие метаболических нарушений, заболеваний сердечно-сосудистой системы, повышение риска травматизации. Поэтому исследование молекулярных механизмов адаптации скелетной мышцы к физическим упражнениям, направленным на увеличение мышечной массы и силы, представляется важной задачей.

Однократная силовая нагрузка вызывает кратковременное увеличение скорости синтеза мышечных белков, связанное с активацией ключевого регулятора трансляции — комплекса mTORC1 [1–3]. Повышение скорости синтеза белка после каждой нагрузки является основным механизмом увеличения мышечной массы и максимальной силы при регулярных силовых тренировках. В нескольких протеомных исследованиях была сделана попытка выявить белки, специфически регулируемые в скелетной мышце человека при регулярных силовых тренировках [4–7]. В этих работах глубина протеомного анализа (от 157 до 1377 детектированных белков) и число белков, изменивших экспрессию (от 40 до 134), значительно различались, а полученные изменения плохо согласовывались между собой [4, 5, 7].

Изменение содержания мРНК является одним из факторов, регулирующих содержание белка. В ряде работ исследовали изменения транскриптома скелетной мышцы человека после регулярных силовых тренировок [8–14] и однократной силовой нагрузки у нетренированных и тренированных людей [9, 13–15]. Изменение содержания мРНК после однократной нагрузки может быть вызвано не только сократительной активностью, но и действием системных факторов (циркадные осцилляции, питание и т.п.). Действительно, было показано, что транскриптом скелетной мышцы грызунов и людей подвержен выраженным циркадным колебаниям, которые включают гены-регуляторы миогенеза [16–19]. Сопоставление транскриптомного ответа на однократную нагрузку в нагружаемой и ненагружаемой (контралатеральной) мышце даёт возможность оценить ответ генов, специфический для сократительной активности, как показано в работе, исследовавшей эффекты аэробной физической нагрузки [20]. В нескольких исследованиях использован такой подход для изучения специфического ответа транскриптома на однократную силовую нагрузку [10, 21]. Однако в этих работах была малая выборка, а ответ на разных

временных точках исследовали у разных добровольцев, что увеличивает вариабельность результатов. Помимо этого, до сих пор не изучена роль изменения транскриптома (изменения базальной экспрессии после регулярных тренировок и специфического ответа генов на однократную нагрузку) в изменении протеома скелетной мышцы после регулярных силовых тренировок.

Цель исследования — изучить влияние регулярных силовых тренировок на изменение протеомного профиля (количественный панорамный масс-спектрометрический анализ) скелетной мышцы и оценить, коррелируют ли эти изменения с изменением экспрессии соответствующих мРНК (секвенирование РНК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Организация исследования

Десять молодых мужчин (возраст — 23 (20,8–25,9¹) года, индекс массы тела — 22 (20,9–25,1) кг/м²) в течение 12 нед тренировали мышцы-разгибатели ног в упражнении «жим платформы сидя обеими ногами». Увеличение мышечной массы при регулярных силовых тренировках зависит прежде всего от развития выраженного утомления мышцы, а не от величины используемой нагрузки [22]; при этом оптимальная для роста мышечной массы и силы тренировочная программа состоит из 2–5 рабочих подходов за тренировку, двух и более тренировок в неделю [23, 24]. Поэтому в нашем исследовании добровольцы тренировались 3 раза в неделю, чередуя нагрузки разной интенсивности: понедельник — 3 подхода (65% максимальной произвольной силы (МПС), до отказа); среда — 3 подхода (50% МПС, 25 повторов) и пятница — 4 подхода (75% МПС, до отказа); подходы разделялись 4 мин отдыха. Каждая тренировочная сессия включала разминку (50% МПС, 12 повторов).

Перед 12-недельной тренировкой проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) обоих бёдер и определяли МПС как наибольшую нагрузку, при которой доброволец мог выполнить полное разгибание обеих ног. Через 48 ч брали биопсию из *m. vastus lateralis* (рис. 1). МПС оценивали каждые 2–3 нед для коррекции тренировочной нагрузки. Через 48 ч после окончания тренировочного периода проводили МРТ обоих бёдер и определяли МПС обеих ног и одной ноги (случайный выбор), которая через 24 ч нагружалась во время тестового тренировочного занятия (упражнение «жим платформы сидя одной ногой»: разминка (50% МПС, 12 повторов) + 4 подхода (65% МПС, до отказа). Через 8 и 24 ч после окончания тестового тренировочного занятия брали биопсии из *m. vastus lateralis* работавшей и неработавшей ноги. Процедуру осуществляли после 30 мин покоя в положении лежа из средней трети *m. vastus lateralis*

¹ Здесь и далее указаны медиана и межквартильный разброс.

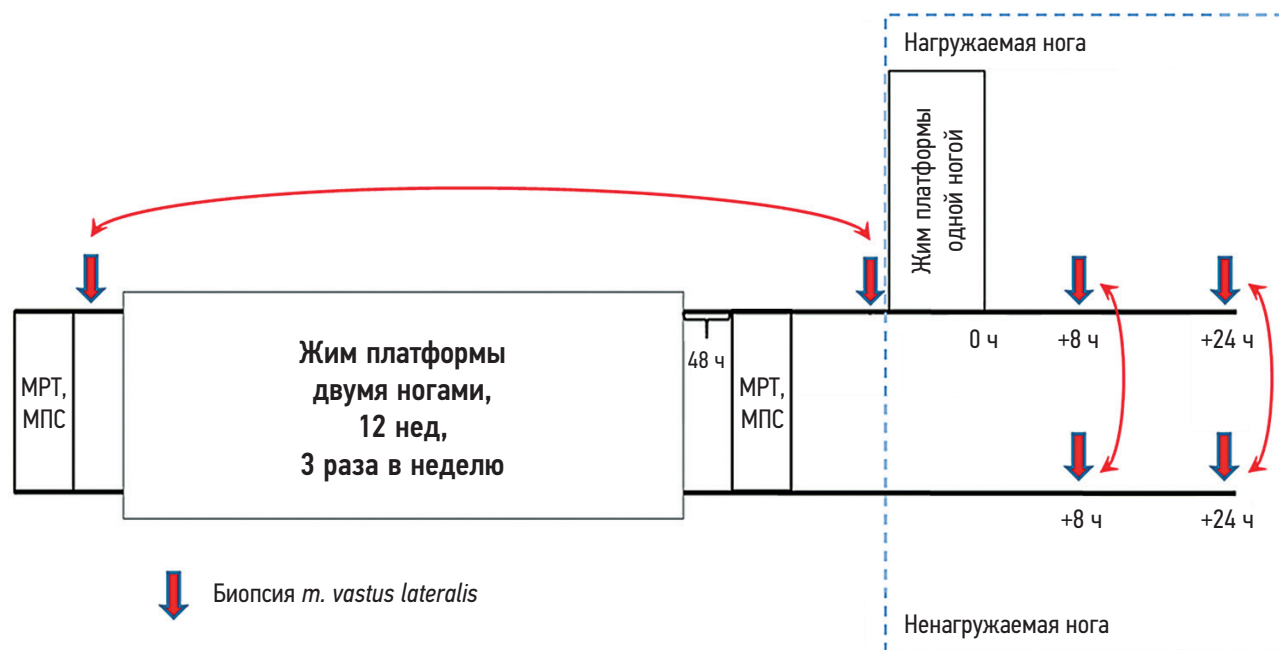


Рис. 1. Дизайн исследования. МПС — максимальная произвольная сила.

Fig. 1. Study design. МПС — maximum voluntary contraction.

под локальной анестезией (2 мл 2% лидокаина) с помощью 6 мм модифицированной иглы Бергстрема с аспирацией [25]. Каждую последующую биопсию брали на 4 см проксимальнее предыдущей. Полученные образцы ткани быстро очищали от крови и соединительной ткани, замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C .

Этическая экспертиза

Все испытуемые подписали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России (протокол № 202/06/01 от 01 июня 2021 г.).

Магнитно-резонансная томография

Объём четырехглавой мышцы бедра (*m. quadriceps femoris*) оценивали с помощью томографа Espree (Siemens, Германия) 1,5 Тл (режим T1, толщина среза — 1 мм) и программы Radiant (Medixant, Польша). Площадь поперечного сечения (ППС) *m. quadriceps femoris* оценивали на всех срезах, кроме двух проксимальных и дистальных, и затем вычисляли объём *m. quadriceps femoris* как произведение суммы ППС мышцы и шага среза. До и после тренировок оценивали одинаковое количество срезов на одном и том же уровне у каждого добровольца.

Иммуногистохимический анализ мышечной ткани

Иммуногистохимический анализ поперечных срезов волокон *m. vastus lateralis*, фиксированных с помощью среды Tissue-Tek (Sakura Finetek USA,

США) и замороженных в жидком азоте, был проведён до и после 12 нед силовых тренировок (базальные пробы, см. рис. 1). Срезы толщиной 8 мкм (криостат CM1850; Leica Microsystems, Германия) фиксировали на предметных адгезивных стеклах Polysine (Thermo Fisher Scientific, США), инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин, трижды отмывали фосфатно-солевым буфером в течение 5 мин и затем инкубировали в течение 1 ч со смесью мышинных антител против медленной изоформы тяжёлых цепей миозина (1:5000, M8421) и кроличьих антител против дистрофина (1:500, PA5-32388) — оба производства Sigma-Aldrich, США. Срезы отмывали в фосфатно-солевом буфере и инкубировали в смеси вторичных FITC-конъюгированных анти-мышинных (1:100, F0257; Sigma-Aldrich) и Alexa Fluor 555 конъюгированных анти-кроличьих (1:1000, A32732; Thermo Fisher Scientific) антител. После отмывки срезы помещали в среду Slow Fade (Thermo Fisher Scientific) и фиксировали флуоресценцию на микроскопе ZOE Cell Imager (Bio-Rad, США).

Анализ изображений проводили с помощью программы ImageJ (NIH, США): определяли ППС, минимальный диаметр Фере (минимум по 100 быстрых и медленных волокон на срезе), долю быстрых и медленных волокон на срезе и их относительную площадь на срезе.

Протеомный анализ и обработка данных

Образцы ткани (~10 мг) гомогенизировали в 143 мкл лизирующего буфера (4% додецилсульфат натрия; 0,1 М Трис; 0,1 М дитиотритол; pH=7,6). Лизат кипятили в течение 5 мин при 95°C , переносили в микропробирки microTUBE-130 (Snap-Cap; Covaris, США) и обрабатывали ультразвуком (средняя мощность — 20 Вт, 30 с × 4;

фокусирующий ультразвуковой генератор ME220 (Covaris). После центрифугирования в течение 5 мин при 30 000 г и 20 °С концентрацию белка в супернатанте измеряли флуориметрическим методом с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific), затем 100 мкг белка загружали на центрифужный фильтр Microcon YM-30 (Merck, Германия) и гидролизовали методом MED-FASP [26] в течение ночи при 37 °С, используя 1 мкг LysC (Promega, США). После смывали пептиды и добавляли 2 мкг трипсина (Thermo Fisher Scientific, инкубация в течение 7 ч при 37 °С) и повторно смывали пептиды в новую пробирку. Обе фракции пептидов концентрировали до 20–25 мкл при 45 °С с использованием прибора Concentrator plus (Eppendorf, Германия) и метили изобарическими метками TMT10plex (Thermo Fisher Scientific) согласно рекомендациям производителя. После объединяли пробы, меченные разными метками, для каждой фракции.

После шага трипсинолиза пептидные образцы, содержащие изобарические метки TMT (tandem mass tag), анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, используя систему Dionex UltiMate 3000 Nano (Thermo Fisher Scientific), оснащённую колонкой C-18 лабораторного изготовления длиной 50 см и внутренним диаметром 100 мкм, и 2,4 мкм сорбента Kinetex C18 (Phenomenex, США). Скорость элюента через термостатированную при 60 °С колонку составляла 250 мкл/мин. Буфер А представлял собой раствор 0,1% муравьиной кислоты в воде (для жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии), а буфер В — 80% ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде (для жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии). При разделении использовали линейный градиент буфера В от 3 до 50% продолжительностью 180 мин. Объём наносимой на предколонку (2 см × 100 мкм, 5 мкм C18; Phenomenex) пробы составлял 5 мкл. Анализ проводили с использованием масс-спектрометра Orbitrap Q Exactive HF-X (Thermo Fisher Scientific), оснащённого источником нанораспыления (+2,2 кВ при температуре капилляра 300 °С). Диапазон сканирования в режиме MS1 был установлен от 450 до 1400 m/z с максимальным временем инъекции 50 мс при разрешении 60 000 (FWHM) и автоматическом уровне усиления (AGC) $3e6$. Нормализованная энергия столкновения (NCE) составляла 32% от максимальной. Спектры MS2 регистрировались с окном изоляции 0,7 Да и началом с 110 m/z . Разрешение составляло 60 000 (FWHM), а AGC — $2e5$ при максимальном времени накопления 150 мс. В анализе использовали метод Full MS/dd-MS2 (Top12).

Сырые данные обрабатывали с помощью пакета MaxQuant (Институт биохимии Макса Планка, Германия) при стандартных настройках (FDR для пептидов 1%, N-концевое ацетилирование и окисление метионина в качестве переменных модификаций и карбамидометилирование цистеина в качестве фиксированной модификации) с использованием функций IsoBaric much between runs и PSM-level weighted ratio normalization [27].

Транскриптомный анализ и обработка данных

Образцы мышечной ткани (~20 мг) гомогенизировали (гомогенизатор TissueLyser II; QIAGEN, Германия) дважды по 1 мин при частоте 30 Гц. РНК выделяли, используя набор RNeasy mini kit (QIAGEN). После оценки концентрации на флуориметре Qubit 3.0 (Thermo Fisher Scientific) и целостности на анализаторе Bioanalyzer 2100 (Agilent, США) РНК очищали от ДНК с использованием набора Turbo DNA-free Kit (Thermo Fisher Scientific) и синтезировали двухцепочечную кДНК с использованием набора Mint-2 («Евроген», РФ). После амплификации фрагментов ПЦР-продукт очищали на магнитных частицах (AMPure XP; Beckman Coulter, США). ДНК фрагментировали (средняя длина — 250 п.н.) ультразвуком (ME 220; Covaris) и очищали на магнитных частицах. Библиотеки готовили из 10 нг очищенной ДНК, используя набор Universal DNA Library Prep Set (MGI Tech, Китай), и секвенировали на анализаторе DNBseq-G400 (MGI Tech) с двух концов (100 п.н., глубина прочтения — 50 млн пар на образец).

После удаления прочтений низкого качества (FastQC v. 0.11.9) и адаптерных последовательностей (trimmomatic v. 0.39) парные прочтения картировали на референсный геном человека GRCh38.p13 (genome release 37) с помощью STAR v. 2.7.4a. Число уникальных прочтений для экзонов каждого гена определяли при помощи featureCounts (пакет программ Rsubread, среда R), используя аннотацию генома genome release 37. Дифференциально экспрессируемые гены (ДЭГ) определяли, используя программу DESeq2 при $p_{adj} < 0,1$ (поправка Бенджамини–Хохберга). Для анализа функционального обогащения ДЭГ использовали пакет программ clusterProfiler (среда R) и базы данных биологических процессов и клеточных компартментов Gene Ontology.

Статистический анализ данных

Для оценки изменения физиологических показателей использовали критерий Вилкоксона при $p < 0,05$. Статистический анализ масс-спектрометрических данных проводили с помощью пакета программ Perseus (Институт биохимии Макса Планка): после фильтрации (удаление белков, идентифицированных только по одному сайту, по обратным последовательностям, и контаминантов) для белков, идентифицированных по >1 уникальному или газог-пептиду, определяли отношение репортерных ионов (после/до 12 нед тренировок). Это отношение нормировали на среднее содержание двух референсных белков (ACTA1 и GAPDH), как описано нами ранее [28]. Дифференциально экспрессируемые белки оценивали с помощью теста Вилкоксона $q (p_{adj}) > 0,05$. Поиск обогащений функциональных групп осуществляли на платформе DAVID с использованием баз данных UniProt и Gene Ontology.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения мышечной массы и силы

Как и ожидалось, 12 нед силовых тренировок увеличили МПС на 19% ($p=0,002$; рис. 2, *a*), объём *m. quadriceps femoris* — на 12% ($p=0,002$; рис. 2, *b*), ППС волокон 2-го (быстрого) типа — на 29% ($p=0,01$; рис. 2, *c*) и минимальный диаметр Фере волокон 2-го типа — на 10% ($p=0,037$; рис. 2, *e*) и 1-го (медленного) типа — на 13% ($p=0,037$; рис. 2, *f*). Наблюдалась тенденция к увеличению ППС волокон 1-го типа на 17% ($p=0,06$; рис. 2, *d*).

Соотношение и относительная площадь волокон, занимаемая на срезе, не изменились ($p=1,0$; рис. 2, *g, h* и $p=0,77$; рис. 2, *i, j* соответственно).

Изменение протеомного профиля

Было детектировано 1174 белка (преимущественно высокопредставленные белки — сократительные, саркомерные и митохондриальные, белки внеклеточного матрикса (ВКМ)), из которых 107 белков изменили содержание (приложение 1). Среди 24 белков, содержание которых увеличилось, выделяются регуляторы цитоскелета и ВКМ (VIM, DES, MSN, TUBA8), регуляторы

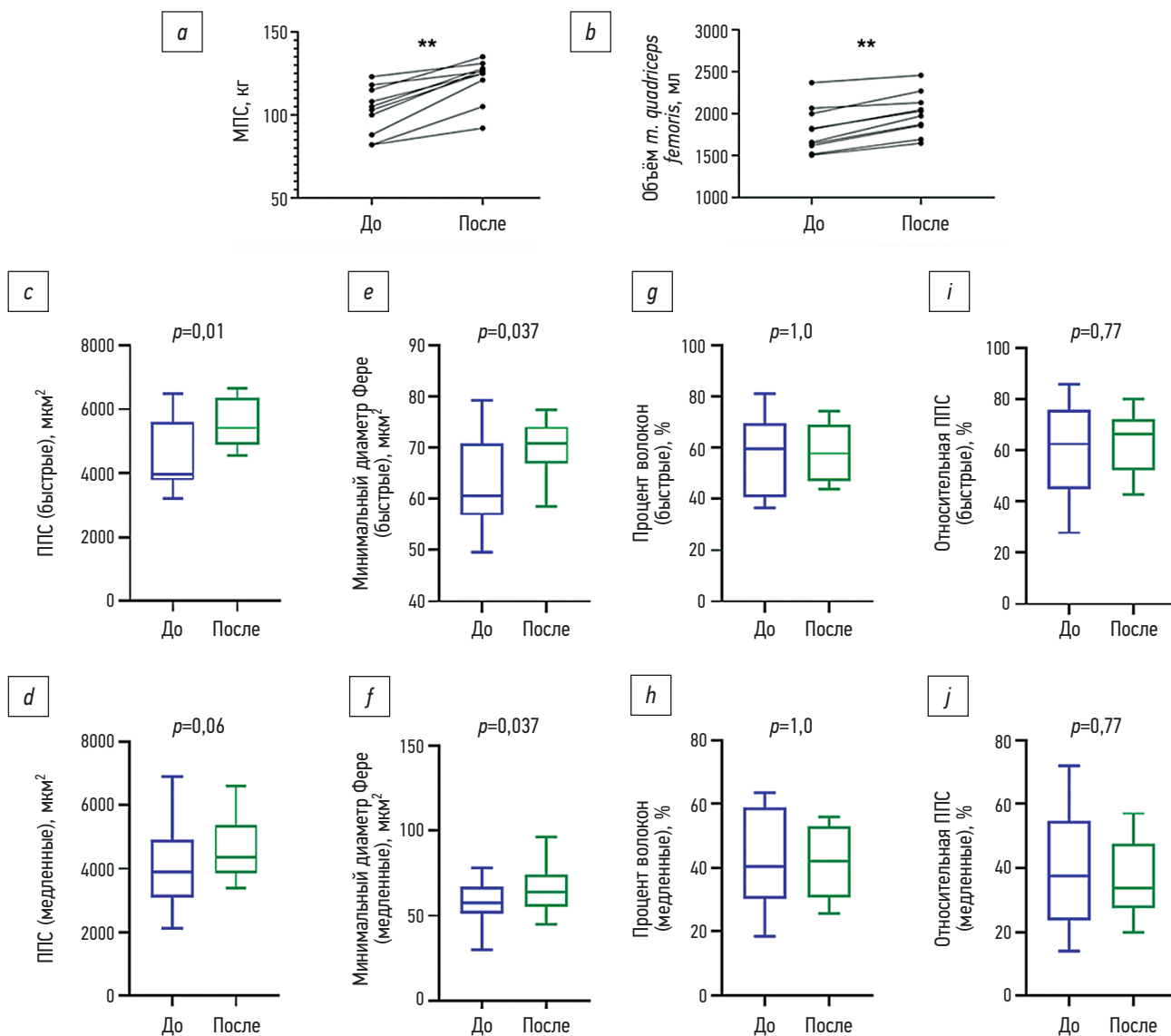


Рис. 2. Влияние 12-недельной силовой тренировки на силу и размеры мышц: силовая тренировка увеличила: *a* — максимальную произвольную силу (МПС) мышц-разгибателей ног; *b* — объём *m. quadriceps femoris*; *c* — площадь поперечного сечения (ППС) «быстрых» волокон 2-го типа; *e* — минимальный диаметр Фере «быстрых» волокон 2-го типа и *f* — «медленных» волокон 1-го типа; силовая тренировка не повлияла: *d* — на ППС «медленных» волокон 1-го типа и фенотип *m. vastus lateralis* (*g, i, h, j*); ** отличие от исходного уровня, $p < 0,01$.

Fig. 2. The effects of resistance training on muscle strength and size: resistance training increased: *a* — the maximum voluntary contraction (MVC) of the extensor muscles of legs; *b* — the *m. quadriceps femoris* volume; *c* — cross-sectional area (ППС) of «fast» type 2 fibers; *e* — minimal Feret diameter of «fast» type 2 and *f* — «slow» type 1 fibers; resistance training did not change: *d* — ППС of «slow» type 1 fibers; *m. vastus lateralis* phenotype (*g, i, h, j*); ** difference from initial level, $p < 0.01$.

метаболизма гликогена (UGP2, PHKB), митохондриальные белки (IDH3B, SLC25A3, FIS1) (табл. 1). Обогащения терминов UniProt и Gene Ontology данными белками не обнаружено.

Среди 83 белков, содержание которых снизилось, присутствовали белки мембраны, цитоскелета и ВКМ (ACTA1, DMD, SYNE2), регуляторы протеолиза (UBE2N, SELENBP1), транскрипции (CNBP, PRMT5), антиоксидантной защиты (PRDX1, SOD1) и кальциевой сигнализации (MYLK2, PVALB, MYOZZ, RYR1) (табл. 2). Наблюдалось обогащение термина клеточного компонента по UniProt «цитоплазма».

Таблица 1. Белки, концентрация которых в *m. vastus lateralis* увеличилась после 12 нед силовых тренировок, и их принадлежность к функциональным группам

Table 1. Proteins, whose concentration increased in *m. vastus lateralis* after 12-week resistance training, and their affiliation with functional groups

UniProt ID	Белок	Прирост, %	P_{adj}	Функциональная группа
P08670	VIM	25	0,043	Филаменты, внеклеточный матрикс, цитоскелет, транспорт
P21752	TMSB10	19	0,043	
P17661	DES	11	0,043	
P26038	MSN	8	0,033	
Q9NY65	TUBA8	8	0,043	
Q9Y2J8	PADI2	7	0,043	
Q00325	SLC25A3	18	0,043	Митохондрии
O43837	IDH3B	17	0,033	
Q9Y3D6	FIS1	13	0,033	
P56378	MP68	10	0,033	
P07954	FH	9	0,043	
P04083	ANXA1	12	0,043	Метаболизм глюкозы, гликогена, аминокислот, жиров
Q03154	ACY1	9	0,043	
P15090	FABP4	9	0,043	
Q93100	PHKB	7	0,033	
Q16851	UGP2	5	0,043	
P07099	EPHX1	20	0,033	Детоксикация
Q9Y2Q3	GSTK1	3	0,033	
P50461	CSRP3	13	0,033	Рост и дифференцировка клеток
Q99584	S100A13	55	0,033	Кальциевая сигнализация
Q13557	CAMK2D	10	0,033	
Q13557	MYL6	23	0,043	Прочие
P09936	UCHL1	18	0,033	
P04406	GAPDH	4	0,033	

Примечание: p_{adj} — $q < 0,05$ (поправка Бенджамини–Хохберга).

Note: p_{adj} — $q < 0,05$ (the Benjamini and Hochberg method).

Изменение транскриптома после 12 нед силовых тренировок и однократной силовой нагрузки

Детектировано 12 112 мРНК, из которых в базальном состоянии после 12-недельной силовой тренировки увеличилось содержание 142 мРНК и уменьшилось — 65 мРНК (приложение 2). Анализ функционального обогащения показал, что гены, изменившие экспрессию, обогатили несколько функциональных категорий клеточных компартментов (extracellular region, extracellular space, extracellular matrix, endoplasmic reticulum lumen, collagen trimer, basement membrane) и молекулярных функций (extracellular matrix structural constituent, extracellular matrix structural constituent conferring tensile strength и calcium ion binding) (приложение 3).

В нагружавшейся мышце относительно базального состояния через 8 ч после однократной силовой нагрузки изменили экспрессию 634 гена, которые обогатили функциональную категорию молекулярных функций transcription factor activity, sequence-specific DNA binding; через 24 ч — 172 гена, обогатившие категорию «Z-диск». При этом 84 гена были общими для обеих временных точек (рис. 3, а). В контралатеральной ненагружавшейся мышце через 8 ч изменили экспрессию 73 гена; через 24 ч — 119 генов, обогативших категории клеточных компартментов extracellular region, extracellular space, extracellular exosome и extracellular matrix; 8 генов были общими для обеих временных точек (рис. 3, б).

При анализе ДЭГ, ассоциированных с сократительной активностью (сопоставление нагружавшейся и контралатеральной контрольной мышцы), обнаружено, что через 8 ч после однократной силовой нагрузки изменили экспрессию 433 гена, а через 24 ч — 639 генов (с обогащением клеточного компартмента «Z-диск»), из них 80 были общими (рис. 3, в). Обращает внимание, что в обеих временных точках набор ДЭГ, ассоциированных с сократительной активностью, слабо пересекался с набором генов, изменивших экспрессию в нагружаемой мышце относительно базальной точки (рис. 3, д).

При сопоставлении изменений содержания всех 1174 детектированных белков и соответствующих мРНК в результате 12-недельной силовой тренировки из 107 статистически значимо изменивших присутствие белков у 9 значимо и однонаправленно изменилось содержание мРНК, у 98 белков изменения мРНК были не значимы, а для 26 изменивших содержание мРНК содержание белка не изменилось (рис. 4, а). При сопоставлении содержания белков с изменениями мРНК через 8 ч после однократной силовой нагрузки из 107 изменивших содержание белков у 5 значимо и однонаправленно изменилось содержание мРНК, для 102 белков изменения мРНК были не значимы, а для 35 изменивших содержание мРНК содержание белка не изменилось (рис. 4, б). Через 24 ч у 6 белков значимо и однонаправленно изменили присутствие белков

Таблица 2. Белки в *m. vastus lateralis*, содержание которых уменьшилось после 12 нед силовых тренировок, и их принадлежность к функциональным группам

Table 2. Proteins, whose concentration decreased in *m. vastus lateralis* after 12-week resistance training, and their affiliation with functional groups

UniProt ID	Белок	Снижение, %	P_{adj}	Функциональная группа	UniProt ID	Белок	Снижение, %	P_{adj}	Функциональная группа
Q8WXH0	SYNE2	31	0,033	Филаменты, внеклеточный матрикс, цитоскелет, транспорт	O00764	PDXK	9	0,043	Прочие
Q08043	ACTN3	15	0,033		P09622	DLD	4	0,043	
O15273	TCAP	15	0,043		Q6XQN6	NAPRT	21	0,033	Детоксикация, ответ на стресс, воспаление
Q16585	SGCB	13	0,043		Q06830	PRDX1	15	0,033	
P50402	EMD	13	0,033		P00352	ALDH1A1	13	0,033	
Q14118	DAG1	13	0,033		P30041	PRDX6	11	0,033	
P14543	NID1	11	0,043		P00441	SOD1	8	0,033	
O60763	USO1	11	0,033		Q9NRX4	PHPT1	8	0,043	
P11532	DMD	9	0,043		Q8N8N7	PTGR2	8	0,043	
O75298	RTN2	8	0,043		P09960	LTA4H	8	0,033	
P40123	CAP2	7	0,033		P29144	TPP2	7	0,033	
Q9NZ01	TECR	7	0,043		P06732	CKM	6	0,033	
Q9HBL7	PLGRKT	4	0,033		P28161	GSTM2	5	0,043	
P68133	ACTA1	4	0,033		Q9H7C9	AAMDC	15	0,033	Регуляция транскрипции
Q9HCP6	HNATL	19	0,043		Q96IU4	ABHD14B	13	0,033	
Q9H4A4	RNPEP	17	0,033	P21399	ACO1	12	0,033		
P51665	PSMD7	13	0,033	Q9Y235	APOBEC2	11	0,033		
Q96FW1	OTUB1	12	0,033	P62633	CNBP	8	0,033		
Q13228	SELENBP1	10	0,033	O14744	PRMT5	6	0,033		
P61088	UBE2N	10	0,043	Q99497	PARK7	5	0,033		
P30043	BLVRB	9	0,043	P61201	COPS2	5	0,033		
P22061	PCMT1	9	0,033	Q9H0N5	PCBD2	5	0,033		
P54136	RARS	7	0,033	Q99733	NAP1L4	4	0,033		
Q9BRF8	CPPED1	6	0,043	P20472	PVALB	18	0,033	Кальциевый сигналинг и метаболизм	
P48147	PREP	6	0,033	Q13698	CACNA1S	15	0,033		
P63151	PPP2R2A	21	0,033	P54289	CACNA2D1	15	0,033		
P30086	PEBP1	11	0,033	Q9NZT1	CALML5	15	0,033		
P63000	RAC1	11	0,033	P21817	RYR1	12	0,033		
Q9NYL2	ZAK	10	0,033	Q9NPC6	MYOZ2	9	0,043	Митохондрии	
P55786	NPEPPS	9	0,033	P03886	MT-ND1	16	0,043		
P13693	TPT1	8	0,033	P05091	ALDH2	12	0,043		
O75531	BANF1	8	0,033	P22830	FECH	9	0,043		
Q96DG6	CMBL	16	0,033	Q16762	TST	9	0,043		
P23109	AMPD1	15	0,033	P26440	IVD	5	0,033	Сократительные белки	
P49189	ALDH9A1	13	0,043	P12882	MYH1	33	0,033		
Q04760	GLO1	13	0,033	Q9H1R3	MYLK2	21	0,043		
P00491	PNP	13	0,033	Q02045	MYL5	17	0,033		
P07108	DBI	11	0,033	Q00872	MYBPC1	9	0,033		
P38606	ATP6V1A	11	0,033	P07951	TPM2	8	0,043		
P49773	HINT1	10	0,033	Q7Z4W1	DCXR	9	0,043		
Q9NWW4	C1orf123	9	0,043	P15121	AKR1B1	7	0,033	Метаболизм глюкозы, гликогена, аминокислот, жиров	
P10768	ESD	9	0,033						

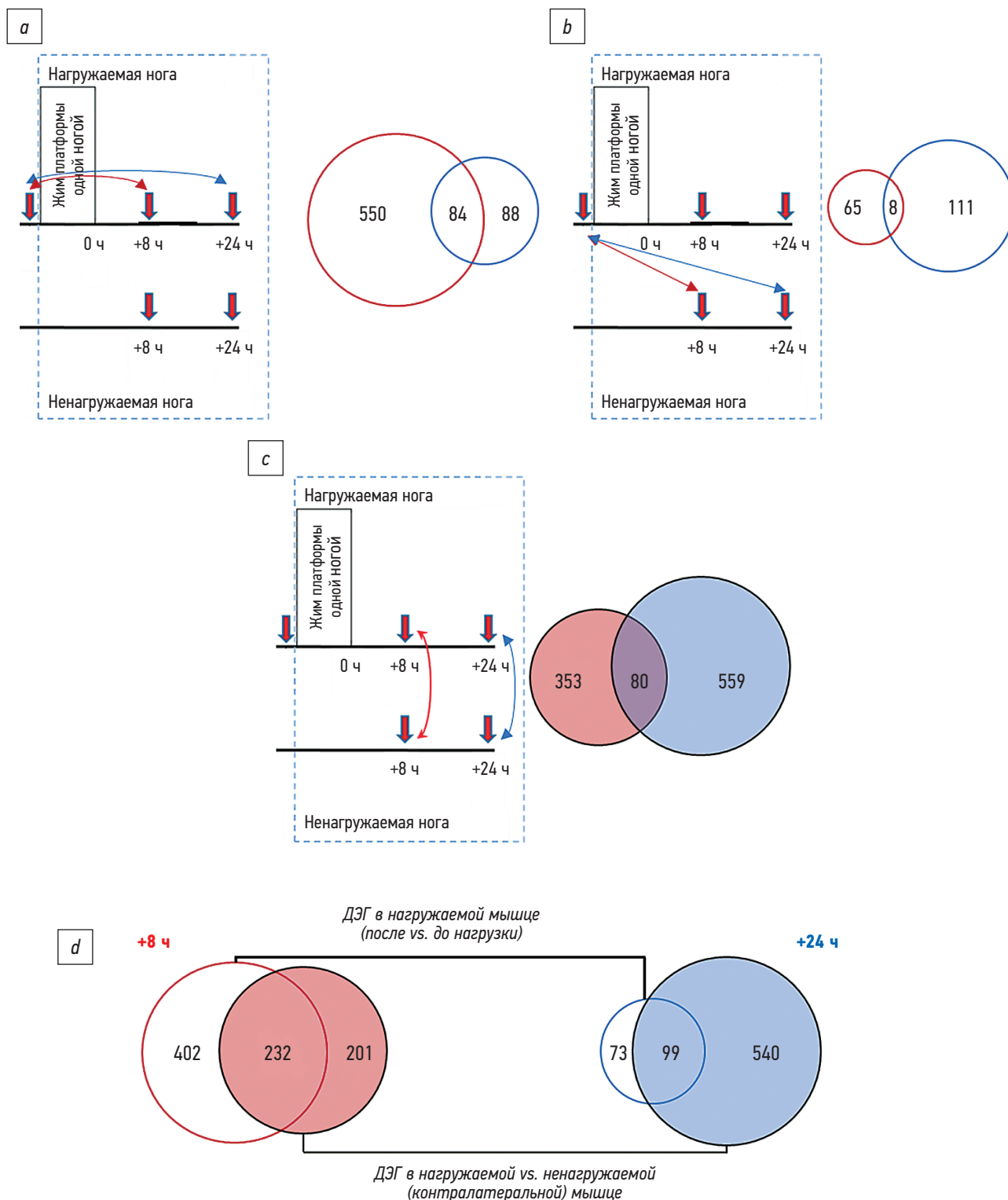


Рис. 3. Количество генов: *a* — изменивших экспрессию (относительно исходного уровня) после однократной силовой нагрузки в нагружаемой мышце; *b* — изменивших экспрессию (относительно исходного уровня) после однократной силовой нагрузки в ненагружаемой мышце контралатеральной ноги; *c* — ассоциированных с сократительной активностью в мышце нагружаемой ноги (относительно ненагружаемой), после однократной силовой нагрузки; *d* — пересечение этих наборов генов с генами, изменившими экспрессию в нагружаемой мышце относительно исходного уровня. ДЭГ — дифференциально экспрессируемые гены.

Fig. 3. The number of genes that changed expression (relative to the initial level) after an acute resistance exercise in loaded muscle (*a*) and unloaded muscle of the contralateral leg (*b*); the number of genes associated with contractile activity in the muscle of the loaded leg (relative to the unloaded leg) after the acute resistance exercise (*c*); intersection of these gene sets with genes that changed expression in exercised muscle relative to the initial level (*d*). ДЭГ — differentially expressed genes.

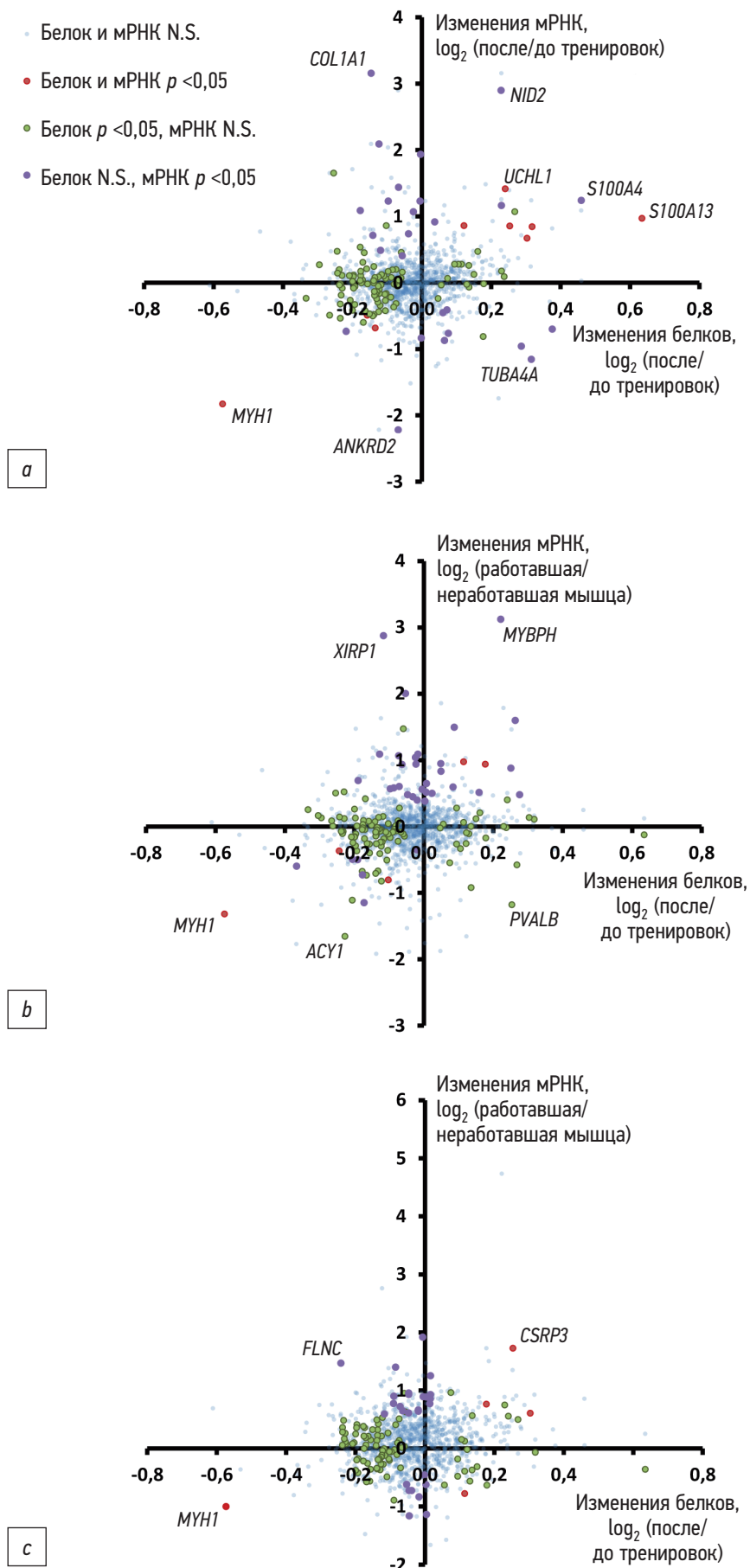


Рис. 4. Сопоставление изменения концентрации белков с изменениями соответствующих мРНК в базальном состоянии: *a* — после 12-недельной силовой тренировки; *b* — через 8 ч после однократной силовой нагрузки; *c* — через 24 ч после однократной силовой нагрузки. N.S. — нет значимых изменений.

Fig. 4. Comparison of changes in protein with corresponding mRNA changes in basal state: *a* — after 12 weeks of strength training; *b* — 8 h after acute resistance exercise; *c* — 24 h after acute resistance exercise. N.S. — not significant change.

и мРНК, у 101 изменившего присутствие белка изменения мРНК были не значимы, а для 68 изменивших содержание мРНК содержание белка не изменилось (рис. 4, с).

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение максимальной произвольной силы и объёма мышц после длительной силовой тренировки

Как и ожидалось, 12-недельная силовая тренировка мышц-разгибателей обеих ног оказалась эффективна для увеличения силы тренируемых мышц, объёма *m. quadriceps femoris* и размеров волокон 2-го типа в *m. vastus lateralis* (см. рис. 2), и эти эффекты были сопоставимы с результатами предыдущих работ [1, 29, 30].

Влияние изменения относительного содержания высокопредставленных белков на прирост мышечной массы

Мы детектировали 1174 преимущественно высокопредставленных белка (при критерии ≥ 2 пептида/белок), что сопоставимо с глубиной протеомного анализа недавней работы, исследовавшей эффекты регулярных силовых тренировок (1377 белков) [7]. Используя количественный анализ (с изобарической меткой), мы установили, что 12-недельная тренировка изменила содержание небольшой доли (9,1%) преимущественно цитоплазматических белков. Это показывает, что прирост мышечной массы, вызванный тренировкой (см. рис. 2, b), не приводит к выраженному изменению относительного содержания высокопредставленных белков (белки саркомеров, митохондрий, мембраны, ВКМ и др.) и, по-видимому, связан с одинаковым увеличением скорости синтеза/снижением скорости деградации детектированных нами белков. С другой стороны, отсутствие выраженных изменений протеомного профиля может быть объяснено тем, что мы практически не детектировали низкопредставленные белки, включающие большинство сигнальных и регуляторных. Интересно отметить, что малое число специфически регулируемых высокопредставленных белков при силовой тренировке контрастирует с эффектами аэробной тренировки, вызывающей увеличение содержания различных белков митохондрий, ВКМ, шаперонов и т.д. [31, 32].

Предыдущие протеомные исследования, изучавшие эффекты силовых тренировок, выявили изменения экспрессии белков цитоскелета, регуляторов метаболизма аминокислот и углеводов, а также белков ВКМ [4–7], при этом указанные изменения лишь частично пересекаются друг с другом и с нашими результатами. Так, мы показали увеличение содержания некоторых регуляторов метаболизма глюкозы, гликогена и митохондриальных белков, снижение содержания отдельных белков мембраны, антиоксидантной защиты, регуляторов транскрипции и кальциевой сигнализации; разнонаправленные

изменения были показаны для белков цитоскелета и ВКМ (см. табл. 1 и 2). Установленное нами изменение экспрессии ряда белков может быть тесно связано с адаптацией скелетной мышцы к регулярным силовым тренировкам, а именно к действию механического и метаболического стресса на мышечное волокно. Так, увеличение содержания виментина (VIM), десмина (DES) и миезина (MSN) играет важную роль в стабилизации цитоскелета, соединении миофибрилл, в частности актина, с базальной мембраной и между собой, а также в регуляции мембранного транспорта. Помимо этого, мы выявили снижение содержания белка тяжёлой цепи миезина MYH1 (экспрессирующегося в волокнах типа IIx), что характерно для адаптации к регулярным силовым нагрузкам [33–35], а также экспрессии ряда других саркомерных белков и их регуляторов (MYLK2, MYL5, MYBPC1, TPM2). Разнонаправленное изменение экспрессии митохондриальных ферментов и транспортеров (повышение: SLC25A3, IDH3B, FIS1, MP68, FH и снижение: MT-ND1, ALDH2, FECH, TST, IVD) и увеличение экспрессии регуляторов метаболизма углеводов и жиров (ANXA1, FABP4, PNKB, UGP2) согласуется с тем, что силовая тренировка может модулировать биогенез митохондрий скелетных мышц, особенно у нетренированных людей [36, 37]. При этом увеличение содержания позитивных (S100A13, CSRP3) и снижение — негативных регуляторов клеточного роста и дифференцировки (PPP2R2A, HHATL, RNPEP, AAMDC, UBE2N, APOBEC2) может быть связано с активацией сателлитных клеток, вызванной повреждением мышечных волокон.

Изменение транскриптома после 12-недельной тренировки и специфический ответ генов на сократительную активность

Гены, изменившие экспрессию после 12-недельной тренировки, были ассоциированы с внеклеточными белками, включая белки ВКМ. Это согласуется с результатами других исследователей, изучавших эффекты различных силовых тренировок [8–14]. Традиционный подход для оценки ответа генов на однократную нагрузку — сопоставление экспрессии генов в работающей мышце после нагрузки относительно исходного уровня (до нагрузки). Нужно отметить, что в этом случае изменения в экспрессии генов могут быть вызваны не только сократительной активностью, но и системными факторами [10, 14, 20]. Эти рассуждения подтверждаются тем, что в нашем исследовании в ненагружаемой мышце после нагрузки обнаружено изменение экспрессии около сотни генов в каждой временной точке (см. рис. 3, b). Более того, наборы генов, специфических для сократительной активности (сопоставление нагружаемой и ненагружаемой мышцы), сильно отличались от наборов генов, изменивших экспрессию в нагружаемой мышце относительно исходного уровня: пересечение составило 54 и 15% через 8 и 24 ч после однократной нагрузки (см. рис. 3, d).

Такие различия согласуются с результатами работы, изучавшей ответ генов на однократное аэробное упражнение [20], и подчёркивают важность используемого нами методического подхода по поиску генов, специфических для сократительной активности.

Специфический ответ генов на однократное силовое упражнение в нашей работе был меньше, чем в других работах. По-видимому, это связано с тем, что в исследовании [21] специфический ответ генов *m. vastus lateralis* на однократную силовую нагрузку изучали у нетренированных добровольцев, тогда как в нашем исследовании — после 12-недельной тренировки: 704 гена на 6 ч и 1479 генов на 18 ч в исследовании [21] vs. 433 гена на 8 ч и 639 генов на 24 ч в нашей работе. Несмотря на достаточно большое количество генов, изменивших экспрессию после 12-недельной тренировки (>200), и генов, специфических для сократительной активности (>600) (см. рис. 3, с), мы нашли только несколько обогащённых функциональных категорий, связанных с ВКМ, внеклеточными и саркомерными белками и кальциевой сигнализацией, в отличие от другого исследования со сходным дизайном [10]. Это может объясняться тем, что в работе [10] изучали влияние унилатеральной силовой тренировки (а не билатеральной, как в нашей работе) на мышцы рук (*m. biceps brahii*), которые значительно отличаются по мышечной композиции и метаболическому обеспечению мышечной работы от *m. vastus lateralis*. Интересно, что исследование, сходное по дизайну с нашей работой и изучавшее изменение транскриптома *m. vastus lateralis* после 8-недельной аэробной тренировки и однократной аэробной нагрузки, обнаружило множество различных функциональных категорий, ассоциированных с ответом генов [20]. Сопоставление этих данных с нашим исследованием косвенно показывает, что регуляция на уровне транскрипции играет менее значимую роль при адаптации скелетной мышцы к регулярным силовым нагрузкам, чем к регулярным аэробным нагрузкам.

Сопоставление изменений протеома и транскриптома в результате длительной силовой тренировки

Изменение содержания белка в ткани, вызванное регулярно предъявляемыми стимулами (например, физическими упражнениями), может регулироваться на уровне транскрипции за счёт базального изменения экспрессии генов и/или за счёт транзитного изменения экспрессии после каждого упражнения. Мы сопоставили изменения протеома после 12-недельной тренировки с изменениями экспрессии соответствующих мРНК после тренировки, а также через 8 и 24 ч после однократной нагрузки. Обнаружено, что изменения содержания лишь единичных белков (5–9 из 107) коррелируют с изменением экспрессии их мРНК (см. рис. 4). Такой результат может объясняться тем, что: 1) изменение содержания белков, вызванное силовой тренировкой, регулируется преимущественно

на посттранскрипционном уровне (синтез/деградация белка); 2) нами детектирована только часть протеома (1174 белка из ~10 000 белков, экспрессируемых в тканях человека [38]), состоящая в основном из высокопредставленных белков. Результаты клеточных исследований, изучавших механизмы регуляции содержания различных белков [39, 40], позволяют предположить, что изменение содержания низкопредставленных белков в скелетной мышце более тесно регулируется на уровне транскрипции, чем высокопредставленных белков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количественный масс-спектрометрический протеомный анализ показал, что 12-недельная силовая тренировка оказала слабое влияние на относительное содержание высокопредставленных белков (белки саркомеров, митохондрий, мембраны, внеклеточного матрикса и др.) в *m. vastus lateralis* у человека. Это означает, что выраженный прирост мышечной массы, вызванный тренировкой, по-видимому, объясняется одинаковым увеличением/снижением скорости синтеза/деградации детектированных нами белков. Сопоставление протеомных данных с изменениями экспрессии соответствующих мРНК после 12-недельной тренировки, а также через 8 и 24 ч после однократной нагрузки (ответ генов, специфический для сократительной активности) показало, что изменение содержания белков, вызванное силовой тренировкой, регулируется преимущественно на посттранскрипционном уровне (синтез/деградация белка).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Приложение 1. Протеом и обогащение. Лист 1 — общие изменения протеома в результате 12-недельной силовой тренировки; лист 2 — функциональное обогащение белками, увеличившими содержание; лист 3 — функциональное обогащение белками, снизившими содержание. doi: 10.17816/gc624325-4186053

Приложение 2. Транскриптом. Лист 1 — изменения транскриптома в результате 12-недельной силовой тренировки; лист 2 — изменения транскриптома после однократного силового упражнения в работавшей мышце через 8 ч; лист 3 — изменения транскриптома после однократного силового упражнения в работавшей мышце через 24 ч; лист 4 — изменения транскриптома после однократного силового упражнения в неработавшей мышце через 8 ч; лист 5 — изменения транскриптома после однократного силового упражнения в неработавшей мышце через 24 ч; лист 6 — сопоставление изменений транскриптома в работавшей и неработавшей мышце через 8 ч после однократного силового упражнения; лист 7 — сопоставление изменений транскриптома в работавшей и неработавшей мышце через 24 ч после однократного силового упражнения. doi: 10.17816/gc624325-4186055

Приложение 3. Обогащение транскриптома. Лист 1 — функциональное обогащение терминов в результате 12-недельной силовой тренировки; лист 2 — функциональное обогащение терминов через 8 ч после однократного силового упражнения в работавшей мышце; лист 3 — функциональное обогащение терминов через 24 ч после однократного силового упражнения в работавшей мышце; лист 4 — функциональное обогащение терминов через 8 ч после однократного силового упражнения в неработавшей мышце; лист 5 — функциональное обогащение терминов через 24 ч после однократного силового упражнения в неработавшей мышце; лист 6 — функциональное обогащение терминов при сопоставлении работавшей и неработавшей мышц через 8 ч после однократного силового упражнения; лист 7 — функциональное обогащение терминов при сопоставлении работавшей и неработавшей мышц через 24 ч после однократного силового упражнения. doi: 10.17816/gc624325-4186056

Благодарности. Авторы выражают свою признательность научному сотруднику Департамента биологии Падуанского университета (Италия) Лысенко Евгению Алексеевичу за помощь в проведении силовых тренировок и тестирования добровольцев. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Геномика, протеомика и метаболомика» на базе Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства России (<http://rcpcm.org/?p=2806>).

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, соглашение № 21-15-00362 «Исследование молекулярно-генетических механизмов морфофункциональных изменений мышечных волокон человека в ходе высокоинтенсивных физических нагрузок».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е.М. Леднев, Т.Ф. Вепхвдзе — организация и проведение исследования, взятие мышечных биопсий; И.П. Смирнов — подготовка и проведение количественного панорамного масс-спектрометрического анализа; Р.И. Султанов и А.В. Каныгина — биоинформатический анализ данных; А.В. Желанкин, Е.М. Леднев — выполнение лабораторных исследований, Э.В. Генерозов, Д.В. Попов — организация и проведение исследования, обработка данных, написание статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplement 1. Proteome and enrichment. Sheet 1 — total result of proteomic analysis; sheet 2 — functional enrichment

by up-regulated proteins; sheet 3 — functional enrichment by down-regulated proteins. doi: 10.17816/gc624325-4186053

Supplement 2. Transcriptome. Sheet 1 — transcriptome changes after 12-week strength training; sheet 2 — transcriptome changes after a single strength exercise in the working muscle after 8 h; sheet 3 — transcriptome changes after a single strength exercise in the working muscle after 24 h; sheet 4 — transcriptome changes after a single strength exercise in the non-working muscle after 8 h; sheet 5 — transcriptome changes after a single strength exercise in the non-working muscle after 24 h; sheet 6 — transcriptome comparison in the working vs non-working muscles 8 h after a single strength exercise; sheet 7 — transcriptome comparison changes in the working vs. non-working muscles 24 h after a single strength exercise. doi: 10.17816/gc624325-4186055

Supplement 3. Transcriptome enrichment. Sheet 1 — functional enrichment (FE) of terms as a result of 12 weeks of strength training; sheet 2 — FE of terms 8 h after a single strength exercise in the working muscle; sheet 3 — FE of terms 24 h after a single strength exercise in the working muscle; sheet 4 — FE of terms 8 h after a single strength exercise in the non-working muscle; sheet 5 — FE of terms 24 h after a single strength exercise in the non-working muscle; sheet 6 — FE of terms when comparing the working and non-working muscles after 8 h after a single strength exercise; sheet 7 — FE of terms when comparing the working and not working muscles 24 h after a single strength exercise. doi: 10.17816/gc624325-4186056

Acknowledgements. We thank Evgeny A. Lysenko (research fellow, Dipartimento di Biologia, Università degli studi Padova, Italy) for assistance in conducting resistance training and testing volunteers. This work was performed using the core facilities of the Lopukhin Federal Research And Clinical Center Of Physical-Chemical Medicine Federal Medical Biological Agency PCM “Genomics, proteomics, metabolomics” (<http://rcpcm.org/?p=2806>).

Funding source. The work was supported by the Russian Science Foundation, agreement N 21-15-00362 «Study of molecular and genetic mechanisms of morphofunctional changes in human muscle fibers during high-intensity physical training».

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. Е.М. Леднев, Т.Ф. Вепхвдзе — organization and conduct of research, taking muscle biopsies; И.П. Смирнов — preparation and conduct of quantitative panoramic mass spectrometric analysis; Р.И. Султанов and А.В. Каныгина — bioinformatics data analysis; А.В. Желанкин, Е.М. Леднев — conducting laboratory research, Э.В. Генерозов, Д.В. Попов — organization and conduct of research, data processing, article drafting.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградова О.Л., Попов Д.В., Нетреба А.И., и др. Оптимизация процесса физической тренировки: разработка новых «щадящих» подходов к тренировке силовых возможностей // Физиология человека. 2013. Т. 39, № 5. С. 71–85. EDN: RBUREZ doi: 10.7868/s0131164613050172
2. Solsona R., Pavlin L., Bernardi H., Sanchez A.M. Molecular regulation of skeletal muscle growth and organelle biosynthesis: practical recommendations for exercise training // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, № 5. P. 2741. doi: 10.3390/ijms22052741
3. Mesquita P.H.C., Vann C.G., Phillips S.M., et al. Skeletal muscle ribosome and mitochondrial biogenesis in response to different exercise training modalities // *Front Physiol*. 2021. Vol. 12. P. 725866. doi: 10.3389/fphys.2021.725866
4. Deane C.S., Phillips B.E., Willis C.R.G., et al. Proteomic features of skeletal muscle adaptation to resistance exercise training as a function of age // *Geroscience*. 2023. Vol. 45, N 3. P. 1271–1287. doi: 10.1007/s11357-022-00658-5
5. Haun C.T., Vann C.G., Osburn S.C., et al. Muscle fiber hypertrophy in response to 6 weeks of high-volume resistance training in trained young men is largely attributed to sarcoplasmic hypertrophy // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N 6. P. e0215267. doi: 10.1371/journal.pone.0215267
6. Petriz B.A., Gomes C.P.C., Almeida J.A., et al. The effects of acute and chronic exercise on skeletal muscle proteome // *J Cell Physiol*. 2017. Vol. 232, N 2. P. 257–269. doi: 10.1002/jcp.25477
7. Oertzen-Hagemann V., Kirmse M., Eggers B., et al. Effects of 12 weeks of hypertrophy resistance exercise training combined with collagen peptide supplementation on the skeletal muscle proteome in recreationally active men // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 5. P. 1072. doi: 10.3390/nu11051072
8. Lundberg T.R., Fernandez-Gonzalo R., Gustafsson T., Tesch P.A. Aerobic exercise does not compromise muscle hypertrophy response to short-term resistance training // *J Appl Physiol* (1985). 2013. Vol. 114, N 1. P. 81–89. doi: 10.1152/jappphysiol.01013.2012
9. Damas F., Ugrinowitsch C., Libardi C.A., et al. Resistance training in young men induces muscle transcriptome-wide changes associated with muscle structure and metabolism refining the response to exercise-induced stress // *Eur J Appl Physiol*. 2018. Vol. 118, N 12. P. 2607–2616. doi: 10.1007/s00421-018-3984-y
10. Liu D., Sartor M.A., Nader G.A., et al. Skeletal muscle gene expression in response to resistance exercise: sex specific regulation // *BMC Genomics*. 2010. Vol. 11. P. 659. doi: 10.1186/1471-2164-11-659
11. Nascimento E.B.M., Hangelbroek R.W.J., Hooiveld G.J.E.J., et al. Comparative transcriptome analysis of human skeletal muscle in response to cold acclimation and exercise training in human volunteers // *BMC Med Genomics*. 2020. Vol. 13, N 1. P. 124. doi: 10.1186/s12920-020-00784-z
12. Stepto N.K., Coffey V.G., Carey A.L., et al. Global gene expression in skeletal muscle from well-trained strength and endurance athletes // *Med Sci Sports Exerc*. 2009. Vol. 41, N 3. P. 546–565. doi: 10.1249/MSS.0b013e31818c6be9
13. Raue U., Trappe T.A., Estrem S.T., et al. Transcriptome signature of resistance exercise adaptations: mixed muscle and fiber type specific profiles in young and old adults // *J Appl Physiol* (1985). 2012. Vol. 112, N 10. P. 1625–1636. doi: 10.1152/jappphysiol.00435.2011
14. Gordon P.M., Liu D., Sartor M.A., et al. Resistance exercise training influences skeletal muscle immune activation: a microarray analysis // *J Appl Physiol* (1985). 2012. Vol. 112, N 3. P. 443–453. doi: 10.1152/jappphysiol.00860.2011
15. Dickinson J.M., D'Lugos A.C., Naymik M.A., et al. Transcriptome response of human skeletal muscle to divergent exercise stimuli // *J Appl Physiol* (1985). 2018. Vol. 124, N 6. P. 1529–1540. doi: 10.1152/jappphysiol.00014.2018
16. Catoire M., Mensink M., Boekschoten M.V., et al. Pronounced effects of acute endurance exercise on gene expression in resting and exercising human skeletal muscle // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 11. P. e51066. doi: 10.1371/journal.pone.0051066
17. Schroder E.A., Harfmann B.D., Zhang X., et al. Intrinsic muscle clock is necessary for musculoskeletal health // *J Physiol*. 2015. Vol. 593, N 24. P. 5387–5404. doi: 10.1113/JP271436
18. McCarthy J.J., Andrews J.L., McDearmon E.L., et al. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle // *Physiol Genomics*. 2007. Vol. 31, N 1. P. 86–95. doi: 10.1152/physiolgenomics.00066.2007
19. Miller B.H., McDearmon E.L., Panda S., et al. Circadian and CLOCK-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007. Vol. 104, N 9. P. 3342–3347. doi: 10.1073/pnas.0611724104
20. Popov D.V., Makhnovskii P.A., Shagimardanova E.I., et al. Contractile activity-specific transcriptome response to acute endurance exercise and training in human skeletal muscle // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019. Vol. 316, N 4. P. E605–E614. doi: 10.1152/ajpendo.00449.2018
21. Zambon A.C., McDearmon E.L., Salomonis N., et al. Time- and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle // *Genome Biol*. 2003. Vol. 4, N 10. P. R61. doi: 10.1186/gb-2003-4-10-r61
22. Schoenfeld B.J., Grgic J., Ogborn D., Krieger J.W. Strength and hypertrophy adaptations between low- vs. high-load resistance training: a systematic review and meta-analysis // *J Strength Cond Res*. 2017. Vol. 31, N 12. P. 3508–3523. doi: 10.1519/JSC.0000000000002200
23. Krieger J.W. Single vs. multiple sets of resistance // *J Strength Cond Res*. 2010. Vol. 24, N 4. P. 1150–1159. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d4d436
24. Schoenfeld B.J., Ogborn D., Krieger J.W. Effects of resistance training frequency on measures of muscle hypertrophy: a systematic review and meta-analysis // *Sports Med*. 2016. Vol. 46, N 11. P. 1689–1697. doi: 10.1007/s40279-016-0543-8
25. Shanely R.A., Zwetsloot K.A., Travis Triplett N., et al. Human skeletal muscle biopsy procedures using the modified Bergström technique // *J Vis Exp*. 2014. N 91. P. 51812. doi: 10.3791/51812
26. Wiśniewski J.R. Quantitative evaluation of Filter aided sample preparation (FASP) and Multienzyme digestion FASP protocols // *Anal Chem*. 2016. Vol. 88, N 10. P. 5438–5443. doi: 10.1021/acs.analchem.6b00859
27. Yu S.H., Kyriakidou P., Cox J. Isobaric matching between runs and novel PSM-level normalization in maxquant strongly improve reporter ion-based quantification // *J Proteome Res*. 2020. Vol. 19, N 10. P. 3945–3954. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00209
28. Popov D.V., Makhnovskii P.A., Zgoda V.G., et al. Rapid changes in transcriptomic profile and mitochondrial function

in human soleus muscle after 3-day dry immersion // *J Appl Physiol* (1985). 2023. Vol. 134, N 5. P. 1256–1264. doi: 10.1152/jappphysiol.00048.2023

29. Campos G.E., Luecke T.J., Wendeln H.K., et al. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones // *Eur J Appl Physiol*. 2002. Vol. 88, N 1–2. P. 50–60. doi: 10.1007/s00421-002-0681-6

30. Douglas J., Pearson S., Ross A., McGuigan M. Chronic adaptations to eccentric training: a systematic review // *Sports Med*. 2017. Vol. 47, N 5. P. 917–941. doi: 10.1007/s40279-016-0628-4

31. Schild M., Ruhs A., Beiter T., et al. Basal and exercise induced label-free quantitative protein profiling of *m. vastus lateralis* in trained and untrained individuals // *J Proteomics*. 2015. Vol. 122. P. 119–132. doi: 10.1016/j.jprot.2015.03.028

32. Makhnovskii P.A., Zgoda V.G., Bokov R.O., et al. Regulation of proteins in human skeletal muscle: the role of transcription // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 3514. doi: 10.1038/s41598-020-60578-2

33. Methenitis S., Spengos K., Zaras N., et al. Fiber type composition and rate of force development in endurance- and resistance-trained individuals // *J Strength Cond Res*. 2019. Vol. 33, N 9. P. 2388–2397. doi: 10.1519/JSC.0000000000002150

34. Pareja-Blanco F., Rodríguez-Rosell D., Sánchez-Medina L., et al. Effects of velocity loss during resistance training on athletic

performance, strength gains and muscle // *Scand J Med Sci Sports*. 2017. Vol. 27, N 7. P. 724–735. doi: 10.1111/sms.12678

35. Andersen J.L., Aagaard P. Myosin heavy chain IIx overshoot in human skeletal muscle // *Muscle Nerve*. 2000. Vol. 23, N 7. P. 1095–1104. doi: 10.1002/1097-4598(200007)23:7<1095::aid-mus13>3.0.co;2-o

36. Zhao Y.C., Wu Y.Y. Resistance training improves hypertrophic and mitochondrial adaptation in skeletal muscle // *Int J Sports Med*. 2023. Vol. 44, N 9. P. 625–633. doi: 10.1055/a-2059-9175

37. Parry H.A., Roberts M.D., Kavazis A.N. Human skeletal muscle mitochondrial adaptations following resistance exercise training // *Int J Sports Med*. 2020. Vol. 41, N 6. P. 349–359. doi: 10.1055/a-1121-7851

38. Wang D., Eraslan B., Wieland T., et al. A deep proteome and transcriptome abundance atlas of 29 healthy human tissues // *Mol Syst Biol*. 2019. Vol. 15, N 2. P. e8503. doi: 10.15252/msb.20188503

39. Schwanhäusser B., Busse D., Li N., et al. Global quantification of mammalian gene expression control // *Nature*. 2011. Vol. 473, N 7347. P. 337–342. Corrected and republished from: *Nature*. 2013. Vol. 495, N 7439. P. 126–127. doi: 10.1038/nature10098

40. Jovanovic M., Rooney M.S., Mertins P., et al. Immunogenetics. Dynamic profiling of the protein life cycle in response to pathogens // *Science*. 2015. Vol. 347, N 6226. P. 1259038. doi: 10.1126/science.1259038

REFERENCES

1. Vinogradova O.L., Popov D.V., Natreba A.I., et al. Optimization of training: development of a new partial load mode of strength training. *Fiziologiya Cheloveka*. 2013;39(5):71–85. EDN: RBUREZ doi: 10.7868/s0131164613050172

2. Solsona R., Pavlin L., Bernardi H., Sanchez A.M.J. Molecular regulation of skeletal muscle growth and organelle biosynthesis: practical recommendations for exercise training. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2741. doi: 10.3390/ijms22052741

3. Mesquita P.H.C., Vann C.G., Phillips S.M., et al. Skeletal muscle ribosome and mitochondrial biogenesis in response to different exercise training modalities. *Front Physiol*. 2021;12:725866. doi: 10.3389/fphys.2021.725866

4. Deane C.S., Phillips B.E., Willis C.R.G., et al. Proteomic features of skeletal muscle adaptation to resistance exercise training as a function of age. *Geroscience*. 2023;45(3):1271–1287. doi: 10.1007/s11357-022-00658-5

5. Haun C.T., Vann C.G., Osburn S.C., et al. Muscle fiber hypertrophy in response to 6 weeks of high-volume resistance training in trained young men is largely attributed to sarcoplasmic hypertrophy. *PLoS One*. 2019;14(6):e0215267. doi: 10.1371/journal.pone.0215267

6. Petriz B.A., Gomes C.P.C., Almeida J.A., et al. The effects of acute and chronic exercise on skeletal muscle proteome. *J Cell Physiol*. 2017;232(2):257–269. doi: 10.1002/jcp.25477

7. Oertzen-Hagemann V., Kirmse M., Eggers B., et al. Effects of 12 weeks of hypertrophy resistance exercise training combined with collagen peptide supplementation on the skeletal muscle proteome in recreationally active men. *Nutrients*. 2019;11(5):1072. doi: 10.3390/nu11051072

8. Lundberg T.R., Fernandez-Gonzalo R., Gustafsson T., Tesch P.A. Aerobic exercise does not compromise muscle hypertrophy response to short-term resistance training. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114(1):81–89. doi: 10.1152/jappphysiol.01013.2012

9. Damas F., Ugrinowitsch C., Libardi C.A., et al. Resistance training in young men induces muscle transcriptome-wide changes associated with muscle structure and metabolism refining the response to exercise-induced stress. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(12):2607–2616. doi: 10.1007/s00421-018-3984-y

10. Liu D., Sartor M.A., Nader G.A., et al. Skeletal muscle gene expression in response to resistance exercise: sex specific regulation. *BMC Genomics*. 2010;11:659. doi: 10.1186/1471-2164-11-659

11. Nascimento E.B.M., Hangelbroek R.W.J., Hooiveld G.J.E.J., et al. Comparative transcriptome analysis of human skeletal muscle in response to cold acclimation and exercise training in human volunteers. *BMC Med Genomics*. 2020;13(1):124. doi: 10.1186/s12920-020-00784-z

12. Stepto N.K., Coffey V.G., Carey A.L., et al. Global gene expression in skeletal muscle from well-trained strength and endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(3):546–565. doi: 10.1249/MSS.0b013e31818c6be9

13. Raue U., Trappe T.A., Estrem S.T., et al. Transcriptome signature of resistance exercise adaptations: mixed muscle and fiber type specific profiles in young and old adults. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112(10):1625–1636. doi: 10.1152/jappphysiol.00435.2011

14. Gordon P.M., Liu D., Sartor M.A., et al. Resistance exercise training influences skeletal muscle immune activation: a microarray analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112(3):443–453. doi: 10.1152/jappphysiol.00860.2011

15. Dickinson J.M., D'Lugos A.C., Naymik M.A., et al. Transcriptome response of human skeletal muscle to divergent exercise stimuli. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(6):1529–1540. doi: 10.1152/jappphysiol.00014.2018

16. Catoire M., Mensink M., Boekschoten M.V., et al. Pronounced effects of acute endurance exercise on gene expression in resting and exercising human skeletal muscle. *PLoS One*. 2012;7(11):e51066. doi: 10.1371/journal.pone.0051066

17. Schroder EA, Harfmann BD, Zhang X, et al. Intrinsic muscle clock is necessary for musculoskeletal health. *J Physiol.* 2015;593(24):5387–5404. doi: 10.1113/JP271436
18. McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, et al. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiol Genomics.* 2007;31(1):86–95. doi: 10.1152/physiolgenomics.00066.2007
19. Miller BH, McDearmon EL, Panda S, et al. Circadian and CLOCK-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(9):3342–3347. doi: 10.1073/pnas.0611724104
20. Popov DV, Makhnovskii PA, Shagimardanova EI, et al. Contractile activity-specific transcriptome response to acute endurance exercise and training in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;316(4):E605–E614. doi: 10.1152/ajpendo.00449.2018
21. Zamboni AC, McDearmon EL, Salomonis N, et al. Time- and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle. *Genome Biol.* 2003;4(10):R61. doi: 10.1186/gb-2003-4-10-r61
22. Schoenfeld BJ, Grgic J, Ogborn D, Krieger JW. Strength and hypertrophy adaptations between low- vs. high-load resistance training: a systematic review and meta-analysis. *J Strength Cond Res.* 2017;31(12):3508–3523. doi: 10.1519/JSC.0000000000002200
23. Krieger JW. Single vs. multiple sets of resistance. *J Strength Cond Res.* 2010;24(4):1150–1159. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d4d436
24. Schoenfeld BJ, Ogborn D, Krieger JW. Effects of resistance training frequency on measures of muscle hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2016;46(11):1689–1697. doi: 10.1007/s40279-016-0543-8
25. Shanely RA, Zwetsloot KA, Travis Triplett N, et al. Human skeletal muscle biopsy procedures using the modified Bergström technique. *J Vis Exp.* 2014;91:C.51812. doi: 10.3791/51812
26. Wiśniewski JR. Quantitative evaluation of Filter aided sample preparation (FASP) and Multienzyme digestion FASP protocols. *Anal Chem.* 2016;88(10):5438–5443. doi: 10.1021/acs.analchem.6b00859
27. Yu SH, Kyriakidou P, Cox J. Isobaric matching between runs and novel PSM-level normalization in maxquant strongly improve reporter ion-based quantification. *J Proteome Res.* 2020;19(10):3945–3954. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00209
28. Popov DV, Makhnovskii PA, Zgoda VG, et al. Rapid changes in transcriptomic profile and mitochondrial function in human soleus muscle after 3-day dry immersion. *J Appl Physiol (1985).* 2023;134(5):1256–1264. doi: 10.1152/jappphysiol.00048.2023
29. Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK, et al. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol.* 2002;88(1–2):50–60. doi: 10.1007/s00421-002-0681-6
30. Douglas J, Pearson S, Ross A, McGuigan M. Chronic adaptations to eccentric training: a systematic review. *Sports Med.* 2017;47(5):917–941. doi: 10.1007/s40279-016-0628-4
31. Schild M, Ruhs A, Beiter T, et al. Basal and exercise induced label-free quantitative protein profiling of *m. vastus lateralis* in trained and untrained individuals. *J Proteomics.* 2015;122:119–132. doi: 10.1016/j.jpro.2015.03.028
32. Makhnovskii PA, Zgoda VG, Bokov RO, et al. Regulation of proteins in human skeletal muscle: the role of transcription. *Sci Rep.* 2020;10(1):3514. doi: 10.1038/s41598-020-60578-2
33. Methenitis S, Spengos K, Zaras N, et al. Fiber type composition and rate of force development in endurance- and resistance-trained individuals. *J Strength Cond Res.* 2019;33(9):2388–2397. doi: 10.1519/JSC.0000000000002150
34. Pareja-Blanco F, Rodríguez-Rosell D, Sánchez-Medina L, et al. Effects of velocity loss during resistance training on athletic performance, strength gains and muscle. *Scand J Med Sci Sports.* 2017;27(7):724–735. doi: 10.1111/sms.12678
35. Andersen JL, Aagaard P. Myosin heavy chain IIx overshoot in human skeletal muscle. *Muscle Nerve.* 2000;23(7):1095–1104. doi: 10.1002/1097-4598(200007)23:7<1095::aid-mus13>3.0.co;2-o
36. Zhao YC, Wu YY. Resistance training improves hypertrophic and mitochondrial adaptation in skeletal muscle. *Int J Sports Med.* 2023;44(9):625–633. doi: 10.1055/a-2059-9175
37. Parry HA, Roberts MD, Kavazis AN. Human skeletal muscle mitochondrial adaptations following resistance exercise training. *Int J Sports Med.* 2020;41(6):349–359. doi: 10.1055/a-1121-7851
38. Wang D, Eraslan B, Wieland T, et al. A deep proteome and transcriptome abundance atlas of 29 healthy human tissues. *Mol Syst Biol.* 2019;15(2):e8503. doi: 10.15252/msb.20188503
39. Schwahnhauser B, Busse D, Li N, et al. Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature.* 2011;473(7347):337–342. Corrected and republished from: *Nature.* 2013;495(7439):126–127. doi: 10.1038/nature10098
40. Jovanovic M, Rooney MS, Mertins P, et al. Immunogenetics. Dynamic profiling of the protein life cycle in response to pathogens. *Science.* 2015;347(6226):1259038. doi: 10.1126/science.1259038

ОБ АВТОРАХ

* Леднев Егор Михайлович;

адрес: Россия, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76а;
ORCID: 0000-0002-2945-575X;
eLibrary SPIN: 5096-2065;
e-mail: ledhauz@gmail.com

Вепхвядзе Татьяна Федоровна, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0002-7352-8469;
eLibrary SPIN: 1411-7760;
e-mail: anegina13@gmail.com

Смирнов Игорь Павлович, канд. хим. наук;

ORCID: 0000-0003-0402-3392;
eLibrary SPIN: 8692-6842;
e-mail: smirnov_i@hotmail.com

AUTHORS' INFO

* Egor M. Lednev;

address: 76a Khoroshevskoe avenue, 123007 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-2945-575X;
eLibrary SPIN: 5096-2065;
e-mail: ledhauz@gmail.com

Tatiana F. Vepkhvadze, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0002-7352-8469;
eLibrary SPIN: 1411-7760;
e-mail: anegina13@gmail.com

Igor P. Smirnov, Cand. Sci. (Chemistry);

ORCID: 0000-0003-0402-3392;
eLibrary SPIN: 8692-6842;
e-mail: smirnov_i@hotmail.com

Султанов Ринат Илгизович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-3918-708X;
eLibrary SPIN: 2295-5337;
e-mail: rhenium112@gmail.com

Желанкин Андрей Викторович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-3014-2005;
eLibrary SPIN: 7216-1306;
e-mail: zhelankin.andrey@gmail.com

Каныгина Александра Васильевна;
ORCID: 0000-0003-4993-9492;
eLibrary SPIN: 1100-0839;
e-mail: littlemouse91@gmail.com

Попов Даниил Викторович, д-р биол. наук,
профессор РАН;
ORCID: 0000-0002-3981-244X;
eLibrary SPIN: 3148-2905;
e-mail: danil-popov@yandex.ru

Генерозов Эдуард Викторович, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-6314-4883;
eLibrary SPIN: 9986-7842;
e-mail: generozov@gmail.com

Rinat I. Sultanov, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-3918-708X;
eLibrary SPIN: 2295-5337;
e-mail: rhenium112@gmail.com

Andrey V. Zhelankin, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-3014-2005;
eLibrary SPIN: 7216-1306;
e-mail: zhelankin.andrey@gmail.com

Alexandra V. Kanygina;
ORCID: 0000-0003-4993-9492;
eLibrary SPIN: 1100-0839;
e-mail: littlemouse91@gmail.com

Daniil V. Popov, Dr. Sci. (Biology),
Professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-3981-244X;
eLibrary SPIN: 3148-2905;
e-mail: danil-popov@yandex.ru

Edward V. Generozov, Dr. Sci. (Biology), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-6314-4883;
eLibrary SPIN: 9986-7842;
e-mail: generozov@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Онлайн-курсы

- 1. Публикации в международных научных журналах, интеллектуальное право.**
20 академических часов. Удостоверение государственного образца о повышении квалификации + сертификат участника.
- 2. Публикации в международных научных журналах.**
16 академических часов. Сертификат участника.
- 3. Основы академического письма (на английском языке).**
10 академических часов. Сертификат участника.
- 4. Школа научного редактора, интеллектуальное право.**
20 академических часов. Удостоверение государственного образца о повышении квалификации + сертификат участника.
- 5. Школа научного редактора.**
16 академических часов. Сертификат участника.
- 6. Статистика в научной публикации.**
16 академических часов. Сертификат участника.
- 7. Запуск и ведение соцсетей для ученого, журнала или научной организации.**
8 академических часов. Сертификат участника.
- 8. Объясняя свою работу: научные коммуникации, презентация, постер.**
5 академических часов. Сертификат участника.
- 9. Искусство публичных выступлений для ученого.**
3 академических часа. Сертификат участника.

+7(495) 308-83-89 school@ecovector-academy.com
school.ecovector-academy.com



ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ
«Эко-Вектор»

Курсы

Вебинары

Конференции

*Для молодых
и опытных
ученых*

