

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА ACE (RS4646994) СО СНИЖЕНИЕМ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВОЗДУШНО-КОСМИЧЕСКИХ СИЛ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Василий Николаевич Цыган¹, Алексей Викторович Лемещенко^{2✉},
Александра Евгеньевна Трандина³, Олег Алексеевич Мигутин⁴, Алексей Евгеньевич Ким⁵

^{1, 2, 3, 4, 5}Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

¹vn-t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>

²lav_1981@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332>

³sasha-trandina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1875-1059>

⁴leonleg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4908-552X>

⁵alexpann@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>

Аннотация. Цель – оценить ассоциацию полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) со снижением физической работоспособности у военнослужащих Воздушно-космических сил Российской Федерации в условиях полярной гипоксии. **Материалы и методы.** Обследовано 295 военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах. Полиморфизмы гена определяли методом полимеразной цепной реакции. Генотипирование образцов проводилось в режиме реального времени на амплификаторе «ДТпрайм». Оценка значимости различий средних значений количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между тремя независимыми группами производилась при помощи однофакторного дисперсионного анализа. Для переменных, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический тест Краскела – Уоллиса. **Результаты.** Установленная ассоциация между снижением физической работоспособности у военнослужащих и гомозиготным генотипом I/I гена ACE (rs4646994) составила 17,1 % в т. ч.: с генотипом I/I гена ACE (rs4646994) и стажем службы до 5 лет – у 9,1 %; с генотипом D/D и стажем службы более 10 лет – у почти 60 %. Из всех изученных генотипов гена ACE (rs4646994) наиболее благоприятным является генотип D/D, который ассоциирован с наименьшим снижением физической работоспособности и наибольшим стажем службы у военнослужащих в условиях полярной гипоксии.

Ключевые слова: Арктика, ген ACE (rs4646994), географическая широта, полярная гипоксия, физическая работоспособность

Финансирование: исследование было проведено при поддержке РФФИ, грант № 20-013-00121а.

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Цыган В. Н., Лемещенко А. В., Трандина А. Е., Мигутин О. А., Ким А. Е. Ассоциация полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) со снижением физической работоспособности у военнослужащих Воздушно-космических сил Российской Федерации // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 81–86. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-81-86.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к изучению влияния географической широты на организм человека проявляют многие ученые [1, 2]. Исследования свидетельствуют, что неблагоприятные климатогеографические условия современных театров военных действий, являясь неустрашимым геофизическим фоном, во многом ограничивают не только возможности применения боевого оружия и военной техники, но и существенным образом влияют на выполнение боевых приёмов и действий личным составом частей и подразделений, дислоцированных в районах Крайнего Севера [3].

Генетические маркеры, которые могли бы способствовать благоприятной длительной адаптации орга-

низма человека в условиях Крайнего Севера, в настоящее время не идентифицированы [4]. Потенциальные гены-кандидаты могут быть найдены в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), играющей ключевую роль в регуляции сердечной и сосудистой физиологии. В то же время, гипоксия в условиях Крайнего Севера оказывает прямое влияние на ангиотензинпревращающий фермент (ACE) и РААС. Уменьшение парциального давления кислорода (pO₂) в воздухе, поступающем в организм, и нарастание объема легочной вентиляции [5] при гипобарической экзогенной гипоксии в арктическом поясе индуцирует адаптивные перестройки в сердечно-сосудистой,

центральной нервной системы, характеризующиеся недостаточностью биологического окисления. Максимальное потребление кислорода (МПК) и стандартная мера аэробной способности представляет собой многофакторный фенотип, на который влияют генетические и экологические факторы. Генотипы ACE никогда не ассоциировались с выносливостью в нетренированном состоянии. Любой эффект, по-видимому, требует периода взаимодействия генов и окружающей среды. Высокий уровень аэробной подготовки является существенным, но не единственным требованием для выносливости [6]. Важнейшим экологическим фактором в определении МПК является регулярная физическая активность [7]. Снижение выносливости и работоспособности вне нагрузок считается патологическим. В исследовании проведена оценка ассоциации гена ACE с физической работоспособностью человека, которая сильно зависит от генетических факторов.

Цель – оценить ассоциацию полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) со снижением физической

работоспособности у военнослужащих Воздушно-космических сил Российской Федерации в условиях полярной гипоксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования популяционной ассоциации с генотипами ACE необходима однородная когорта субъектов [8]. В исследовании приняли участие 295 военнослужащих мужского пола, проходящих службу по контракту в различных климатогеографических условиях: в арктическом поясе (группа 1) – 100 человек; в среднем поясе (группа 2) – 100 человек; в условиях среднегорья субтропического пояса (группа 3) – 95 человек, средний возраст в группах 34 года без статистических различий. Все обследуемые были проинформированы об участии в исследовании и дали на него свое согласие. Проведены сбор и детализация жалоб, общий анамнез каждого участника. В пробырки с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислоты брали венозную кровь и проводили экстракцию

Original article

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE (RS4646994) WITH A DECREASE IN PHYSICAL PERFORMANCE IN SERVICEMEN OF THE AEROSPACE FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION

Vasiliy N. Tsygan¹, Aleksey V. Lemeshchenko^{2✉}, Aleksandra E. Trandina³,
Oleg A. Migutin⁴, Aleksey E. Kim⁵

^{1, 2, 3, 4, 5}Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

¹vn-t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>

²lav_1981@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332>

³sasha-trandina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1875-1059>

⁴leonleg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4908-552X>

⁵alexpann@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>

Abstract. The study aims to evaluate the association of polymorphic variants of the angiotensin-converting enzyme gene (rs4646994) with a decrease in physical performance in servicemen of the Aerospace Forces of the Russian Federation with hypoxia. **Materials and methods.** 295 male military personnel serving in various climatic and geographic zones were examined. Polymorphisms of the gene were determined by polymerase chain reaction. The DT-Prime amplifier enabled real-time genotyping of gene samples. The significance of the differences in the mean values of quantitative indicators with normal distributions was assessed in three independent groups by the analysis of variance. The non-parametric Kruskal–Wallis test assessed those variables with abnormal distributions. **Results.** The I/I homozygous genotype of the angiotensin-converting enzyme gene (rs4646994) association with a decrease in the physical performance of servicemen of the Aerospace Forces of the Russian Federation was registered as 17.1 %, in particular: 9.1 % of servicemen with the I/I genotype and less than 5-year service; up to 60 % of those with the D/D genotype and more than 10-year service. The D/D genotype was found to be the most advantageous of the angiotensin-converting enzyme gene (rs4646994) genotypes studied, with less decrease in physical performance and more possibilities for long-term military service in hypoxic conditions.

Keywords: Arctic, ACE gene (rs4646994), geographic latitude, polar hypoxia, physical performance

Funding: the study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 20-013-00121a.

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Tsygan V. N., Lemeshchenko A. V., Trandina A. E., Migutin O. A., Kim A. E. Association of Polymorphic Variants of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene (rs4646994) with a Decrease in Physical Performance in Servicemen of the Aerospace Forces of the Russian Federation // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 81–86. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-81-86.

нуклеиновых кислот с последующим генотипированием для выявления полиморфизма rs4646994 гена ACE на амплификаторе RT-PCR. Технической базой для проведения математической и статистической обработки служил персональный компьютер Mac OS. Базу данных формировали в электронных таблицах при помощи программы Microsoft Excel 2019. Статистическую обработку данных производили с использованием IBM SPSS Statistics, версия 26. Проверка всех количественных показателей проведена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Описание признаков выполнено при определении среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Для качественных данных основной характеристикой являлось число объектов с данным конкретным значением критерия и проценты как относительное доленое выражение от общего числа объектов в группах по столбцу. Оценка значимости различий средних значений количественных показателей, имеющих нормальное распределение между тремя группами, произведена при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для переменных, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический тест Краскела – Уоллиса. Проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку из одной и той же популяции, проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот с применением критерия Хи-квадрат Пирсона. Различия признавались значимыми, если двусторонний показатель p -value был меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали неравномерное распределение генотипов гена ACE у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах (табл. 1).

При анализе жалоб у военнослужащих на состояние здоровья установлено, что наиболее часто жалобы на ухудшение состояния здоровья встречаются у военнослужащих в арктическом поясе (до 31 %) по сравнению с военнослужащими в среднем и субтропическом климатогеографических поясах (11–13 % соответственно) (табл. 2).

Преимущественно выделяются следующие жалобы: нарушение сна (до 16 %), одышка (до 6 %), утомление (до 3 %), снижение физической (до 23 %) и умственной (до 10 %) работоспособности. При сравнении жалоб военнослужащих с генотипами гена ACE ассоциация между снижением физической работоспособности и гомозиготным генотипом I/I гена ACE (табл. 3, рис. 1) составила 17,1 %, с генотипом I/D – 6,6 %, с генотипом D/D – 9,6 %.

По стажу военной службы по генотипам гена ACE: с генотипом I/D и D/D в пределах 5 лет – 22,6 % и 18,3 % военнослужащих соответственно; с генотипом I/I и стажу до 5 лет – 9,1 % военнослужащих; с генотипом D/D и стажу более 10 лет – почти 60 %, стажу от 5 до 10 лет – 22,5% военнослужащих.

Установлено влияние полярных районов Северного полушария на организм человека, который проявился максимальным снижением физической работоспособности у военнослужащих и генотипом I/I (17,1 %) (рис. 1), стаж службы которых в условиях Арктики составил до 5 лет (9,1 %) (рис. 2).

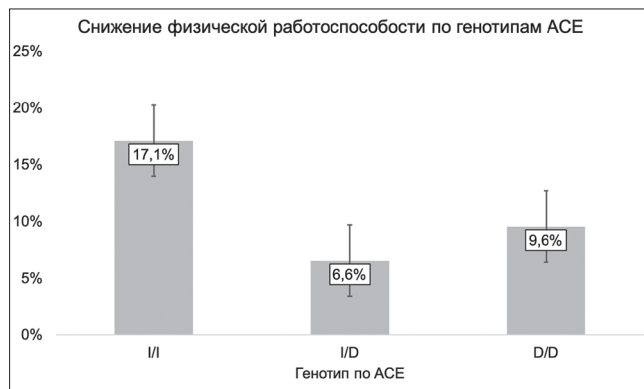


Рис. 1. Снижение физической работоспособности по генотипам гена ACE (rs4646994)

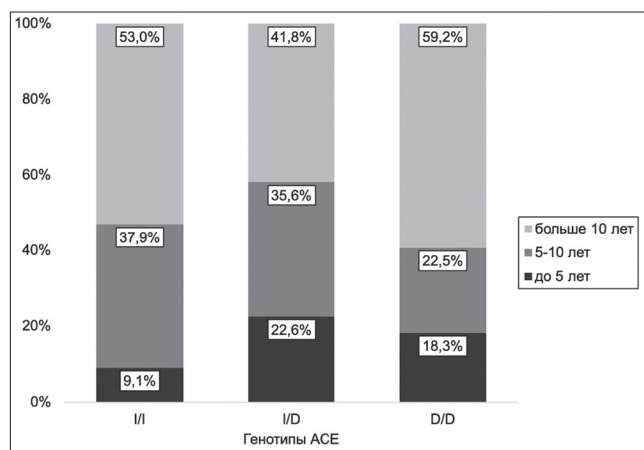


Рис. 2. Встречаемость полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах в зависимости от стажа военной службы

Таблица 1

Встречаемость полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) у военнослужащих, проходящих военную службу в различных климатогеографических поясах, n (%)

Климатический пояс	Генотипы ACE			p-value
	I/I	I/D	D/D	
Арктический	28 (40,0)	48 (31,6)	24 (32,9)	0,559
Средний	18 (25,7)	56 (36,8)	26 (35,6)	
Субтропический	24 (34,3)	48 (31,6)	23 (31,5)	

Таблица 2

Субъективные симптомы у военнослужащих, проходящих военную службу в различных климатогеографических поясах, n (%)

Симптомы		Климатический пояс			p-value
		арктический	средний	субтропический	
Жалобы	нет	69 (69,0)	137 (88,4)	82 (86,3)	< 0,001
	да	31 (31,0)	18 (11,6)	13 (13,7)	
Повышение артериального давления	нет	95 (95,0)	150 (96,8)	88 (92,6)	0,334
	да	5 (05,0)	5 (03,2)	7 (07,4)	
Головная боль	нет	97 (97,0)	151 (97,4)	94 (98,9)	0,626
	да	3 (03,0)	4 (02,6)	1 (01,1)	
Нарушение сна	нет	84 (84,0)	153 (98,7)	94 (98,9)	< 0,001
	да	16 (16,0)	2 (01,3)	1 (01,1)	
Одышка	нет	94 (94,0)	152 (98,1)	95 (100,0)	0,024
	да	6 (06,0)	3 (01,9)	0 (00,0)	
Снижение зрения	нет	99 (99,0)	155 (100,0)	95 (100,0)	0,285
	да	1 (01,0)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Утомление	нет	97 (97,0)	155 (100,0)	95 (100,0)	0,023
	да	3 (03,0)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Боль в суставах, пояснице	нет	92 (92,0)	149 (96,1)	92 (96,8)	0,217
	да	8 (08,0)	6 (03,9)	3 (03,2)	
Сонливость	нет	99 (99,0)	155 (100,0)	95 (100,0)	0,285
	да	1 (01,0)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Головокружение	нет	99 (99,0)	152 (98,1)	95 (100,0)	0,372
	да	1 (01,0)	3 (01,9)	0 (00,0)	
Снижение физической работоспособности	нет	77 (77,0)	150 (96,8)	90 (94,7)	< 0,001
	да	23 (23,0)	5 (03,2)	5 (05,3)	
Снижение умственной работоспособности	нет	90 (90,0)	153 (98,7)	94 (98,9)	< 0,001
	да	10 (10,0)	2 (01,3)	1 (01,1)	

Примечание: выделены статистически значимые абсолютные значения и частоты встречаемости.

Ассоциация полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) с жалобами у военнослужащих, проходящих военную службу в различных климатогеографических поясах, n (%)

Показатель		Генотипы			p-value
		I/I	I/D	D/D	
Наследственность	нет	63 (90,0)	134 (88,2)	65 (89,0)	0,919
	да	7 (10,0)	18 (11,8)	8 (11,0)	
Заболевание	нет	10 (55,6)	29 (51,8)	14 (53,8)	0,957
	да	8 (44,4)	27 (48,2)	12 (46,2)	
Жалобы	нет	54 (77,1)	129 (84,9)	61 (83,6)	0,359
	да	16 (22,9)	23 (15,1)	12 (16,4)	
Повышение артериального давления	нет	66 (94,3)	144 (94,7)	70 (95,9)	0,900
	да	4 (05,7)	8 (05,3)	3 (04,1)	
Головная боль	нет	70 (100,0)	149 (98,0)	71 (97,3)	0,416
	да	0 (00,0)	3 (02,0)	2 (02,7)	
Нарушение сна	нет	64 (91,4)	146 (96,1)	67 (91,8)	0,280
	да	6 (08,6)	6 (03,9)	6 (08,2)	
Одышка	нет	69 (98,6)	149 (98,0)	71 (97,3)	0,855
	да	1 (01,4)	3 (02,0)	2 (02,7)	
Снижение зрения	нет	70 (100,0)	151 (99,3)	73 (100,0)	0,624
	да	0 (00,0)	1 (00,7)	0 (00,0)	
Утомление	нет	69 (98,6)	150 (98,7)	73 (100,0)	0,606
	да	1 (01,4)	2 (01,3)	0 (00,0)	
Боли в пояснице и суставах	нет	67 (95,7)	144 (94,7)	70 (95,9)	0,910
	да	3 (04,3)	8 (05,3)	3 (04,1)	
Сонливость	нет	70 (100,0)	151 (99,3)	73 (100,0)	0,624
	да	0 (00,0)	1 (00,7)	0 (00,0)	
Головокружение	нет	69 (98,6)	152 (100,0)	73 (100,0)	0,199
	да	1 (01,4)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Снижение физической работоспособности	нет	58 (82,9)	142 (93,4)	66 (90,4)	0,049
	да	12 (17,1)	10 (06,6)	7 (09,6)	
Снижение умственной работоспособности	нет	68 (97,1)	145 (95,4)	71 (97,3)	0,714
	да	2 (02,9)	7 (04,6)	2 (02,7)	

Примечание: выделены статистически значимые абсолютные значения и частоты встречаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены наиболее частые жалобы, которые предъявляют на состояние здоровья военнослужащие Воздушно-космических сил (ВКС) в условиях арктического пояса (до 31 %), по сравнению с другими военнослужащими, проходящими службу в других климатогеографических поясах (11 и 13 % соответственно): нарушение сна (до 16 %), одышка (до 6 %), утомление

(до 3 %), снижение физической (до 23 %) и умственной (до 10 %) работоспособности.

Установленная ассоциация между снижением физической работоспособности военнослужащих ВКС и гомозиготным генотипом I/I гена ACE (rs4646994) составила 17,1 %; с генотипом I/D – 6,6 %, с генотипом D/D – 9,6 %.

Установлено, что у 9,1 % военнослужащих с генотипом I/I гена ACE (rs4646994) стаж службы – до 5 лет, у 60 % с генотипом D/D – более 10 лет.

Из всех изученных генотипов гена ACE (rs4646994) наиболее благоприятным является генотип D/D, который ассоциирован с наименьшим снижением физической работоспособности и наибольшим стажем службы у военнослужащих в условиях арктического пояса.

Установленную ассоциацию между снижением физической работоспособности у военнослужащих ВКС со стажем службы до 5 лет, проходящих службу в арктическом поясе, и генотипом I/I гена ACE (rs4646994)

можно рассматривать как первичный механизм выраженной перестройки адаптационных механизмов организма (предиктор патологического процесса) к неблагоприятным факторам внешней среды, которая с увеличением стажа службы в арктическом поясе может осложниться нарушением гомеостатических систем организма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cabrera S., Benavente D., Alvo M., de Pablo P., Ferro C. J. Vitamin B12 Deficiency Is Associated with Geographical Latitude and Solar Radiation in the Older Population // J Photochem Photobiol B. 2014. Vol. 140. P. 8–13.
2. Rich D. Q., Gaziano J. M., Kurth T. Geographic Patterns in Overall and Specific Cardiovascular Disease Incidence in Apparently Healthy Men in the United States // Stroke. 2007. Vol. 38, No. 8. P. 2221–2227.
3. Шестов А. В., Иванов Б. А., Бирюков М. А. Взаимосвязь показателей функционального состояния и работоспособности военнослужащих в процессе лыжного марша к Северному полюсу // Учен. записки ун-та им. П. Ф. Лесгафта. 2017. Т. 12, № 154. С. 311–316.
4. Hennis P. J., O'Doherty A. F., Levett D. Z. H., Grocott M. P. W., Montgomery H. M. Genetic Factors Associated with Exercise Performance in Atmospheric Hypoxia // Sports Med. 2015. Vol. 45, Is. 5. P. 456–461.
5. Ким А. Е., Шустов Е. Б., Лемешченко А. В. и др. Патофизиологические основы формирования дезадаптаций в условиях высокогорья и полярных зон // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2021. Т. 23, № 3. С. 215–222.
6. Rankinen T., Perusse L., Gagnon J. et al. Angiotensin-Converting Enzyme ID Polymorphism and Fitness Phenotype in the HERITAGE Family Study // J Appl Physiol (1985). 2000. Vol. 88, Is. 3. P. 1029–1035.
7. Sonna L. A., Sharp M. A., Knapik J. J. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype and Physical Performance during US Army Basic Training // J Appl Physiol (1985). 2001. Vol. 91, Is. 3. P. 1355–1363.
8. Jones A., Montgomery H. E., Woods D. R. Human Performance: The Role of the ACE Genotype? // Exercise and Sports Science Reviews. 2002. Vol. 30, Is. 4. P. 184–190.

REFERENCES

1. Cabrera S., Benavente D., Alvo M., de Pablo P., Ferro C. J. Vitamin B12 Deficiency Is Associated with Geographical Latitude and Solar Radiation in the Older Population // J Photochem Photobiol B. 2014. Vol. 140. P. 8–13.
2. Rich D. Q., Gaziano J. M., Kurth T. Geographic Patterns in Overall and Specific Cardiovascular Disease Incidence in Apparently Healthy Men in the United States // Stroke. 2007. Vol. 38, No. 8. P. 2221–2227.
3. Shestov A. V., Ivanov B. A., Biryukov M. A. Interrelation of Indicators of Functional Condition and Serviceability of Military Men in the Course of Ski March to the North Pole // Uchen. zapiski un-ta im. P. F. Lesgafta. 2017. Vol. 12, No. 154. P. 311–316. (In Russian).
4. Hennis P. J., O'Doherty A. F., Levett D. Z. H., Grocott M. P. W., Montgomery H. M. Genetic Factors Associated with Exercise Performance in Atmospheric Hypoxia // Sports Med. 2015. Vol. 45, Is. 5. P. 456–461.
5. Kim A. E., Shustov E. B., Lemeshchenko A. V. et al. Pathophysiological Bases of Maladjustment Formation in High Mountains and Polar Zones // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2021. Vol. 23, No. 3. P. 215–222. (In Russian).
6. Rankinen T., Perusse L., Gagnon J. et al. Angiotensin-Converting Enzyme ID Polymorphism and Fitness Phenotype in the HERITAGE Family Study // J Appl Physiol (1985). 2000. Vol. 88, Is. 3. P. 1029–1035.
7. Sonna L. A., Sharp M. A., Knapik J. J. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype and Physical Performance during US Army Basic Training // J Appl Physiol (1985). 2001. Vol. 91, Is. 3. P. 1355–1363.
8. Jones A., Montgomery H. E., Woods D. R. Human Performance: The Role of the ACE Genotype? // Exercise and Sports Science Reviews. 2002. Vol. 30, Is. 4. P. 184–190.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

В. Н. Цыган – доктор медицинских наук, профессор.

А. В. Лемешченко – кандидат медицинских наук, докторант.

А. Е. Трандина – врач клинической лабораторной диагностики.

О. А. Мигутин – врач-организатор здравоохранения.

А. Е. Ким – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

V. N. Tsygan – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

A. V. Lemeshchenko – Candidate of Sciences (Medicine), Doctoral Candidate.

A. E. Trandina – Clinical Laboratory Diagnostics Medical Officer.

O. A. Migutin – Health Official.

A. E. Kim – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher.