

Этнос как модель формирования сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в эпидемиологических исследованиях

Татьяна Александровна Мулерова*, Михаил Юрьевич Огарков,
Дарья Павловна Цыганкова, Яна Владимировна Казачек,
Ольга Михайловна Поликутина, Ольга Леонидовна Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

Реферат

Цель. Оценить коренную малочисленную популяцию шорцев с позиций этнической индивидуальности развития сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска при проведении эпидемиологического исследования в Горной Шории.

Методы. В исследовании в два временных периода приняло участие коренное и некоренное население Горной Шории. Первый период (с 1998 по 2002 г.) — 1215 человек (550 шорцев и 665 представителей некоренной национальности). Второй период (с 2013 по 2017 г.) — 1409 человек (901 и 508 соответственно). Изучена распространённость факторов сердечно-сосудистого риска, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Во втором периоде исследования определены частоты генотипов генов *ACE* (I/D, rs4340), *AGT* (с.803T>C, rs699), *AGTRI* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (с.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (с.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) и их ассоциации с артериальной гипертензией. Получены данные об органических поражениях среди пациентов с повышенным артериальным давлением (гипертрофия миокарда левого желудочка, утолщение комплекса «интима-медиа» каротидных артерий, уровень альбумина).

Результаты. Первый период исследования показал, что шорцы отличались от пришлого населения крайне низкой распространённостью нарушений липидного обмена, ожирения и почти полным отсутствием сахарного диабета, при этом отмечена высокая частота курения и злоупотребления алкоголем. Второй период исследования продемонстрировал существенные различия между этническими когортами по «генетическому паспорту» в сторону более благоприятного профиля у представителей коренной национальности. Однако при манифестации артериальной гипертензии у шорцев отмечено более тяжёлое течение заболевания в виде большей частоты органических поражений. Кроме этого, изменялся «портрет» пациента с ишемической болезнью сердца в зависимости от места проживания в городской или сельской местности. Эпидемиологические исследования способствуют получению новых знаний среди групп населения, различающихся по этническому происхождению, особенностям образа жизни и способам ведения хозяйства, регионам проживания, особенностям полиморфизма кандидатных генов. Это даёт ценный материал для индивидуализации профилактики и лечения заболеваний.

Вывод. Этническая принадлежность вносит свои коррективы в профиль пациента; понимание этнической специфики позволяет разрабатывать адресные профилактические меры, тем самым сохраняя здоровье населения.

Ключевые слова: этнос, эпидемиологические исследования, факторы сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней, полиморфизм генов-кандидатов.

Для цитирования: Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Цыганкова Д.П., Казачек Я.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Этнос как модель формирования сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в эпидемиологических исследованиях. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 736–746. DOI: 10.17816/KMJ2021-736.

Ethnicity as a model for the development of cardiovascular diseases and their risk factors in epidemiological studies

T.A. Mulerova, M.Yu. Ogarkov, D.P. Tsygankova, Ya.V. Kazachek, O.M. Polikutina, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. To assess the indigenous small population of the Shor people in terms of the ethnic-specific development of cardiovascular diseases and their risk factors during the epidemiological studies in the Mountain Shoria.

Methods. The study was carried included the indigenous and non-indigenous population of the Mountain Shoria during two different time periods: the first period (1998–2002) — 1215 people (550 indigenous Shors and 665 non-indigenous people) and the second period (2013–2017) — 1409 people (901 and 508, respectively). The prevalence of cardiovascular risk factors, arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (CHD) was studied. In the second period of the study, the genotype frequencies of the genes *ACE* (I/D, r 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) and *NOS3* (VNTR, 4b/4a) and their associations with arterial hypertension were identified. There was data on organ damage obtained among patients with high blood pressure (left ventricular myocardial hypertrophy, carotid arteries intima-media complex thickening, albumin level).

Results. The first period of the studies showed that the Shors differed from the incoming population in an extremely low prevalence of lipid metabolism disorders, obesity, and an almost complete absence of diabetes mellitus. At the same time, there was a high prevalence of tobacco smoking and alcohol consumption. The second period of the studies demonstrated significant differences between different ethnic cohorts according to the “genetic passport” towards a more favorable profile among the indigenous people. However, the Shor people with arterial hypertension had a more severe course of hypertensive disease, defined as frequent organ damage. In addition, the “profile” of a patient with coronary heart disease differed depending on the place of residence, in urban or rural. Epidemiological studies contribute to the acquisition of new knowledge about different ethnic groups, their lifestyles and agricultural practices, regions of residence, and the features of candidate gene polymorphism. This provides valuable material for individualizing the prevention and treatment of diseases.

Conclusion. Ethnicity makes adjustments to the patient's profile; understanding the ethnic specificity allows developing targeted preventive measures, thereby preserving the people's health.

Keywords: ethnic group, epidemiological studies, cardiovascular risk factors, target organ damage, polymorphism of candidate genes.

For citation: Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu., Tsygankova D.P., Kazachek Ya.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Ethnicity as a model for the development of cardiovascular diseases and their risk factors in epidemiological studies. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 736–746. DOI: 10.17816/KMJ2021-736.

Актуальность. В конце XX — начале XXI веков выявление и коррекция болезней системы кровообращения вышли на качественно новый уровень. Однако сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать первое место среди причин смертности в мире [1]. Ведущую роль в развитии и прогрессировании ССЗ отводят факторам риска (ФР). Один из основных ФР развития сердечно-сосудистых осложнений — артериальная гипертензия (АГ), занимающая лидирующие позиции по вкладу в смертность и инвалидизацию населения России, опережая другие ФР [2].

В настоящее время объективную информацию в изучении причин ССЗ позволяют получить эпидемиологические исследования. Обследование на уровне популяционных групп открывает реальную картину распространённости болезней и их ФР, позволяет установить очевидные аспекты влияния социальных

и природных условий, а главное выявить причинно-следственные связи в развитии и проявлении заболеваний. С помощью эпидемиологических исследований можно получить важнейшие сведения, направленные в дальнейшем на улучшение здоровья населения. А поскольку современная медицина, прежде всего, пациент-ориентированная, и её главная задача — увеличение продолжительности жизни и улучшение её качества, эпидемиологические исследования вносят значительный вклад в её решение.

Индивидуализация подходов к предсказанию появления осложнений со стороны болезней системы кровообращения в реальной клинической практике не представляется возможной без учёта специфических особенностей конкретного пациента, в том числе связанных с этнической принадлежностью [3]. Этнос во многом определяет поведенческие

стереотипы и пищевые предпочтения. Многие из малочисленных этнических групп часто веками находятся в специфических условиях климата, воздушной среды и географической широты [4].

В связи с этим можно предположить, что в различных этнических группах традиционные ФР ССЗ могут иметь разное распространение и, как следствие, значение в профилактике заболеваний. Исходя из этого, можно достаточно убедительно сказать, что этнос — модель формирования ССЗ и их ФР в эпидемиологических исследованиях.

Шорцы, телеуты и калмаки считаются наиболее многочисленными популяциями среди малых коренных народов Кемеровской области. Самым представительным этносом среди малых народов здесь стали шорцы, которые относятся к монголоидной расе южно-сибирского типа, а традиционный уклад их жизни — охота, сбор ягод, грибов и растений. Ещё в XVII веке появились отдельные шорские этнографические группы, а уже в советский период сформировался единый шорский этнос со своей национальной и культурной спецификой. На сегодняшний день в Российской Федерации численность данного тюркоязычного народа составила около 14 тыс., а в Кемеровской области — около 10,5 тыс. человек.

Следует отметить, что уровень сердечно-сосудистого риска в различных этнических группах, как правило, различается. Более того, в литературе достаточно информации о том, что общеизвестные параметры не позволяют составить в полном объёме представление о больном, так как проявления ФР в значительной степени зависят от времени их влияния, интенсивности их воздействия и генетических характеристик человека [5, 6]. Генетические предпосылки, обеспечивающие неодинаковую восприимчивость респондентов к воздействию ФР и специфику заболеваемости, также универсальны для людей определённых национальностей. Кроме этого, частота наличия генетических факторов при том или ином заболевании системы кровообращения находится в тесной связи с конкретными характеристиками популяции и этноса, которые определяют распределение аллельного полиморфизма генов и различия между расами [5]. Оценить генетическую предрасположенность к ССЗ можно задолго до появления клинической картины и симптомов заболевания, что способствует своевременному проведению лечебно-профилактических мероприятий и переносу сроков его манифестации.

Цель исследования — оценить коренную малочисленную популяцию шорцев с позиций этнической индивидуальности развития ССЗ и их ФР при проведении эпидемиологического исследования в Горной Шории.

Материал и методы исследования. В Горной Шории, расположенной на юге Кемеровской области, проведено клинико-эпидемиологическое одноцентровое одномоментное сравнительное исследование с 15-летним временным интервалом. Сплошным методом было включено коренное (шорцы) и некоренное (95% из них русские) взрослое население. Исследование проходило в два временных периода. Первый период (с 1998 по 2002 г.) — обследование сельских жителей, всего 1215 человек (550 шорцев и 665 представителей некоренной национальности). Второй период (с 2013 по 2017 г.) — обследование сельских и городских жителей, всего 1409 человек (901 — шорцы, 508 — некоренные жители).

Включённые в исследование национальные группы по полу и возрасту были сопоставимы. В обеих этнических когортах доля обследованного мужского и женского населения статистически значимо не различалась и составила 31,5% мужчин-шорцев и 30,1% мужчин некоренной национальности ($p=0,585$); 68,5% женщин-шорцев и 69,9% женщин некоренной национальности ($p=0,585$). Каждый участник, приглашённый на обследование, подписывал информированное согласие и получал свой номер в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово; протокол №10 от 10.06.2015).

Всем включённым в исследование проводили клинический осмотр с оценкой анамнеза, жалоб и объективного статуса. Измеряли артериальное давление (АД) и антропометрические показатели (рост, масса тела и окружность талии). Во время первого периода исследования оценку АД проводили согласно рекомендациям ВОЗ¹/МОГ² (1999), во время второго периода — по методике ВОЗ/РМОАГ³ (2010). В обоих периодах критерием диагностики АГ считали уровень систолического АД 140 мм рт.ст. и выше, диастолического АД — 90 мм рт.ст. и выше, и/или приём антигипертензивных препаратов, критерием ожирения — индекс массы тела 30,0 кг/м²

¹ ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

² МОГ — Международное общество по гипертензии.

³ РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии.

и выше. В 1998–2002 гг. абдоминальное ожирение диагностировали по индексу талия-бедро (у мужчин свыше 0,90, у женщин свыше 0,85), в 2013–2017 гг. — по окружности талии (у мужчин 102 см и выше, у женщин 88 см и выше). Основные составляющие метаболического синдрома трактовали по критериям ВОЗ (1999) и Международной федерации диабета (2005).

У всех включённых в исследование оценивали потребление алкоголя по частоте, объёму и типу потребляемых алкогольных напитков. Люди, принимающие более 12 г этанола в сутки для женщин и 24 г этанола в сутки для мужчин, отнесены в группу злоупотребляющих алкоголем. Курящими считали людей, выкуривающих хотя бы одну сигарету в сутки.

Утром натощак у всех обследованных забирали кровь для проведения дальнейших биохимических исследований. После центрифугирования крови сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре.

В первом периоде из лабораторных анализов определяли показатели липидограммы (содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов), глюкозы плазмы натощак и после нагрузки и полиморфизм гена аполипопротеина Е.

Во втором периоде, помимо того что было проведено и в первом периоде, оценивали азотистые шлаки, цистатин С, альбумин мочи и полиморфизм генов *ACE* (I/D, rs4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a). В режиме реального времени по технологии TaqMan тестировали указанные полиморфизмы с помощью полимеразной цепной реакции. Для оценки функций почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (от англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). При уровне скорости клубочковой фильтрации, стандартизованной к площади поверхности тела, ниже 90 мл/мин/1,73 м² диагностировали почечную дисфункцию.

На электрокардиографе SCHILLER A6 AT-6 в 1998–2002 гг. исследования записывали электрокардиограмму (ЭКГ). На электрокардиографе SCHILLER CARDIOVIT AT-2 в 2013–2017 гг. ЭКГ регистрировали в 12 отведениях, со скоростью движения ленты 25 мм/с. С помощью Миннесотского кода осуществляли анализ ЭКГ всех участников исследования.

Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) выставляли при наличии у респондента одно-

го из трёх эпидемиологических критериев: «определённая» и «возможная» ИБС по Миннесотскому коду, ИБС по опроснику Rose и перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе.

Во втором периоде всем пациентам, кроме записи ЭКГ, проводили эхокардиографию и цветное дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. Оценивали индекс массы миокарда левого желудочка и толщину комплекса «интима-медиа» стенки каротидных артерий. Согласно рекомендациям РМОАГ (2013), критериями гипертрофии миокарда левого желудочка считали индекс массы миокарда левого желудочка >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин; утолщением комплекса «интима-медиа» — размер стенки сосуда $\geq 0,9$ мм и/или наличие бляшки.

Обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Используя критерий Колмогорова–Смирнова, проверяли нормальность распределения выборки. С помощью описательной статистики представляли количественные переменные в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные переменные были сведены в таблицах сопряжённости. При сравнении количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок (параметрический) и критерий Манна–Уитни (непараметрический), при сравнении качественных — χ^2 Пирсона.

Применяя многофакторный анализ, устанавливали ассоциации полиморфизма кандидатных генов с АГ. Для устранения возможного модифицирующего влияния вводили переменные «возраст» и «пол». Оценивали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) в пяти моделях наследования (кододоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная и лог-аддитивная). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали $p < 0,05$.

Результаты. Первый период эпидемиологического исследования в Горной Шории продемонстрировал у коренного населения распространённость АГ на уровне 47,4% (53,6% у женщин и 40,6% у мужчин), выше, чем по России на тот период по данным С.А. Шальновой (2006) [6] — 40,1% (41,1% среди женщин и 39,2% среди мужчин). ИБС встречалась в данной популяции в 6,2% случаев (5,2% среди женщин и 7,3% среди мужчин), в то время как в Российской Федерации — в 13,5% (среди женщин 13,0% и среди мужчин 14,3%) [7].

Исследование, проведённое 15 лет назад, показало, что шорцы отличались от пришлого населения меньшей частотой различных нарушений липидного обмена (среди женщин 10,6% против 24,5%, среди мужчин 3,2% против 5,5%), ожирения (среди женщин 13,3% против 44,4%, среди мужчин 3,4% против 5,3%), в том числе абдоминального типа (среди женщин 14,3% против 54,5%, среди мужчин 4,4% против 9,5%) и почти полным отсутствием сахарного диабета (среди женщин 0,5% против 6,5%, среди мужчин 0,3% против 5,8%). При этом отмечена высокая частота курения и злоупотребления алкоголем.

В период 1998–2002 гг. у коренных жителей определены частоты генотипов гена аполипопротеина Е. Установлено, что наиболее распространённым был генотип Е3/Е3, который обнаружен более чем у половины обследованных. Аллель АпоЕ2 в составе разных генотипов (АпоЕ2/4, АпоЕ2/3) встречался у 15% шорцев. Аллель АпоЕ4 в составе разных генотипов (АпоЕ2/4, АпоЕ3/4 и АпоЕ4/4) зарегистрирован у 34,6%. Уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и индекса атерогенности оказались выше у носителей генотипа АпоЕ4/4 по сравнению с АпоЕ3/3 (7,84 ммоль/л против 4,71 ммоль/л; 5,89 ммоль/л против 2,76 ммоль/л и 5,62 против 2,47 соответственно), что соответствует данным литературы в отношении влияния указанного генотипа на риск развития атеросклероза.

В последние десятилетия условия проживания населения Горной Шории претерпели значительные изменения. Шорцы отказались от национальных привычек в питании, способов добычи продуктов, уменьшили физическую активность, что отразилось на состоянии здоровья со стороны органов системы кровообращения. В связи с этим нами были изучены изменения частоты выявления и выраженности факторов сердечно-сосудистого риска у представителей коренного и некоренного этноса в динамике.

За анализируемый период (с 1998–2002 гг. по 2013–2017 гг.) у жителей Горной Шории произошли неблагоприятные изменения в частоте выявления основных ФР, выразившиеся в изменении показателей индекса массы тела, ухудшении метаболических показателей обмена. У женщин коренной национальности за 15 лет продемонстрировали негативную динамику показатели липидного метаболизма и индекса массы тела. Как у женщин, так и у мужчин во всех возрастных группах уровень гликемии натощак и индекс окружность талия/бедро претерпели изменения в сторону увеличения.

У представителей некоренной национальности за анализируемый временной период произошли схожие неблагоприятные изменения, у женщин в большей степени, чем у мужчин. Метаболический синдром в 2013–2017 гг. был установлен в 40,2% случаев: среди мужчин — 12,4% у шорцев и 47,8% у представителей некоренного этноса ($p=0,0001$); среди женщин соответственно — 36,8 и 60,7% ($p=0,0001$).

В обеих этнических когортах наиболее частым проявлением метаболического синдрома стали следующие сочетания:

а) абдоминальное ожирение, АГ, патология углеводного обмена;

б) абдоминальное ожирение, патология углеводного обмена, АГ, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности.

У населения данного региона зарегистрирована высокая частота курения: среди женщин — в 27,7% случаев у коренного этноса и в 31,3% случаев у некоренного этноса ($p=0,625$); среди мужчин соответственно — в 46,1 и 50,7% случаев ($p=0,435$). При этом доля курящих среди женщин в обеих национальных группах за анализируемый временной период увеличились до 44,3% у шорцев и 39,5% у жительниц некоренной национальности.

Второй период эпидемиологического исследования в Горной Шории продемонстрировал сопоставимую частоту АГ среди шорцев и представителей некоренного этноса: 40,7 и 45,3% ($p=0,098$). Однако среди мужчин повышенное АД встречалось реже у коренных жителей (34,9%) по сравнению с некоренными (44,4%, $p=0,049$). Доля людей с различными модифицируемыми ФР была меньше среди шорцев, чем среди представителей некоренной национальности (табл. 1).

Аналогичная закономерность просматривалась и в отношении почечной дисфункции, которая встречалась реже у шорцев: 13,7% против 34,6% ($p=0,0001$). У данной категории пациентов альбуминурия была выявлена у 15,9% представителей коренной и 32,5% обследованных некоренной национальности ($p=0,0001$), цистатин С — у 86,7 и 81,2% ($p=0,182$) соответственно.

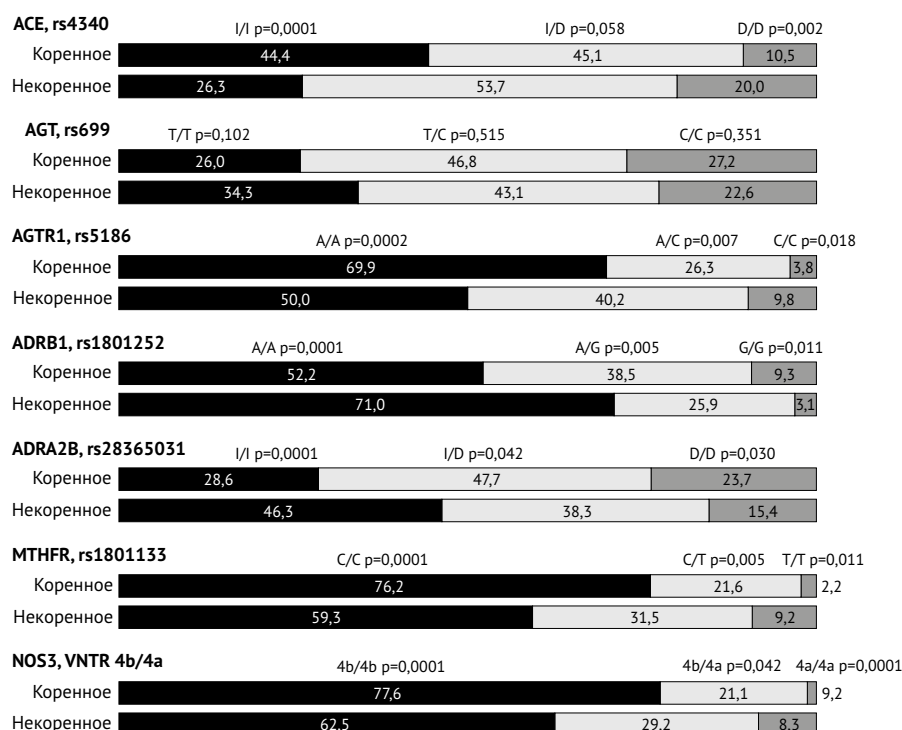
Следует подчеркнуть достаточно важный момент второго этапа исследования: обнаружены существенные различия между этническими когортами по «генетическому паспорту» (рис. 1).

Известные в литературе как минорные, или прогностически неблагоприятные, генотипы в группе шорцев встречались реже. Так, частоты мутантных генотипов D/D rs4340 гена *ACE*, C/C rs186 гена *AGTR1*, T/T rs1801133 гена

Таблица 1. Распространённость факторов сердечно-сосудистого риска у населения Горной Шории с учётом этнической принадлежности (второй период исследования)

Факторы риска	Коренное население			Некоренное население			p
	Количество обследованных	Частота факторов риска		Количество обследованных	Частота факторов риска		
		n	%		n	%	
Мужской пол	901	284	31,5	508	153	30,1	0,585
Возраст (≥55 лет у мужчин)	284	99	34,9	153	67	43,8	0,067
Возраст (≥65 лет у женщин)	617	82	13,3	355	60	16,9	0,125
Семейный анамнез ранних ССЗ	901	295	32,7	508	215	42,3	0,0003
Курение	901	296	32,9	508	166	32,7	0,946
ГХС	767	473	61,7	423	290	68,6	0,018
↑ХС-ЛНП	629	316	50,2	343	207	60,4	0,003
↓ХС-ЛВП	625	154	24,6	340	135	39,7	0,0001
ГТГ	768	202	26,3	424	188	44,3	0,0001
ДЛП	768	561	73,1	424	352	83,0	0,0001
↑Глюкоза плазмы натощак	652	97	14,9	375	65	17,3	0,299
НТГ	652	27	4,1	375	24	6,4	0,109
Ожирение	901	162	18,0	508	195	38,4	0,0001
Абдоминальное ожирение	901	238	26,4	508	217	42,7	0,0001

Примечания: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ГХС — гиперхолестеринемия; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ГТГ — гипертриглицеридемия; ДЛП — дислипидемия; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

**Рис. 1.** Частоты генотипов генов-кандидатов артериальной гипертензии у населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности

MTHFR, 4a/4a VNTR гена *NOS3* и A/A rs1801252 гена *ADRB1* оказались ниже у представителей коренной национальности в сравнении с некоренными.

Носительство генотипа C/C гена *AGTR1* определяло высокий риск развития АГ по рецессивному типу наследования как у шорцев (ОШ 10,02; 95% ДИ 1,08–93,36; $p=0,017$), так и у некоренных жителей (ОШ 26,77; 95% ДИ 2,14–334,52; $p=0,001$). Генотип D/D гена *ACE* ассоциировался с повышенным АД только в когорте коренного этноса (ОШ 4,39; 95% ДИ 1,78–10,83; $p=0,003$). Однако, несмотря на то обстоятельство, что у шорцев ФР демонстрировали меньшую экспрессию, а «генетический паспорт» был представлен более благоприятным спектром, поражение органов-мишеней при наличии АГ было у них более выраженным, чем в некоренной популяции. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка и атеросклероза сонных артерий оказалась выше среди шорцев (50,1 и 73,6%) по сравнению с жителями некоренной национальности (41,7%, $p=0,045$ и 65,3%, $p=0,047$). Обусловлен этот установленный факт, по всей вероятности, срывом метаболических и адаптационных механизмов, сложившихся веками на уровне генотипа популяции, при манифестации заболевания.

Образ жизни представителей малых этнических групп при переезде из села в городскую местность подвергается существенным изменениям. В связи с этим у коренных жителей, проживающих в городах, следует ожидать более выраженного влияния факторов сердечно-сосудистого риска, чем у сельского населения.

В нашем исследовании в когорте шорцев доля людей с ожирением и абдоминальным его типом оказалась выше среди горожан, чем среди сельских жителей: 19,3% против 13,6% ($p=0,018$) и 41,1% против 29,3% ($p=0,0001$) соответственно. У мужчин АГ чаще встречалась в городе по сравнению сельчанами: 44,2% против 30,4% ($p=0,008$). Отмечены различия в распространённости ИБС: у людей, проживающих в городе, данное заболевание выявлено в 12,6% случаев, в сельской местности — в 8,0% ($p=0,048$). При этом в зависимости от места проживания менялся «портрет» пациента с ИБС (табл. 2).

Городские жители оказались младше по возрасту (63,7±11,9 года против 72,5±10,5 года, $p=0,002$), с большим индексом массы тела (27,4±5,9 кг/м² против 23,5±2,8 кг/м², $p=0,0005$) и окружностью талии (90,9±12,9 см против 78,0±10,4 см, $p=0,0001$), более высокими цифрами диастолического АД (91,7±9,9 мм рт.ст.

против 85,6±10,2 мм рт.ст., $p=0,013$), чаще с гипертриглицеридемией (34,4% против 13,9%, $p=0,047$). Однако у сельчан с ИБС можно было выделить свои особенности: более высокий уровень общего холестерина и большая распространённость сахарного диабета.

Обсуждение. В последние годы вектор развития медицины движется по переходу к модели «4П-медицины» (превентивная, предиктивная, персонифицированная, партнёрская), с персонификацией подходов к оценке риска развития заболеваний и реализацией индивидуализированных программ коррекции [3, 8]. Учёт этнической принадлежности позволяет быстро реализовать данную модель и спрогнозировать вероятность развития определённого заболевания у конкретного человека. Эпидемиологические, популяционные исследования способствуют своевременной и эффективной коррекции ФР для снижения инвалидизации и смертности от ССЗ [3, 4].

Эпидемиологические исследования в Горной Шории, проведённые в разные временные периоды, продемонстрировали более низкую частоту факторов сердечно-сосудистого риска в коренной популяции шорцев по сравнению с популяцией некоренного происхождения.

Многие авторы, занимающиеся изучением этнических групп, показали аналогичные результаты [9–12]. Доля людей с нарушениями липидного обмена и ожирением у коренных жителей Крайнего Севера оказалась ниже, чем у пришлых [9]. Схожие результаты получены при обследовании долганов [10] и респондентов чувашской национальности [11]. Среди хантов не было отмечено ни одного случая ожирения [12].

Распространённость основного ФР — АГ в когорте шорцев оказалась ниже за счёт мужчин. Подобные данные собраны среди коренного и некоренного населения Кыргызстана [13]. Аналогичную информацию продемонстрировало исследование Ю.А. Петровой и соавт. (2016), которое показало, что распространённость данного заболевания среди малочисленных коренных народов Севера значительно ниже, чем в популяции пришлого населения [14]. Оценка частоты метаболического синдрома в Якутии показала более низкую частоту в коренной популяции (43,0%) по сравнению с некоренной (59,7%, $p=0,002$), как и в настоящем исследовании в Горной Шории [15].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований с привлечением молекулярно-генетических методов доказали, что в специфике генетических полиморфизмов важнейшее значение приобретает этническая при-

Таблица 2. Характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца среди коренного населения Горной Шории в зависимости от места проживания

Фактор риска	Городская популяция	Сельская популяция	p
Возраст, годы, M±SD	63,7±11,9	72,5±10,5	0,002
Мужской пол, n (%)	12 (36,4)	9 (24,3)	0,273
Женский пол, n (%)	21 (63,6)	28 (75,7)	0,273
Курение, n (%)	11 (33,3)	8 (21,6)	0,271
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,4±5,9	23,5±2,8	0,0005
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	10 (30,3)	2 (5,4)	0,006
ОТ, см, M±SD	90,9±12,9	78,0±10,4	0,0001
ОТ ≥80 см у женщин и ≥94 см у мужчин, n (%)	21 (63,6)	7 (18,9)	0,0001
САД, мм рт.ст., M±SD	158,5±24,6	168,8±30,4	0,126
ДАД, мм рт.ст., M±SD	91,7±9,9	85,6±10,2	0,013
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (90,9)	35 (94,6)	0,550
Уровень глюкозы, ммоль/л, M±SD	5,6±1,6	6,2±1,5	0,211
Нарушение гликемии натощак, n (%)	3 (11,5)	1 (3,2)	0,221
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	0 (0)	2 (6,5)	0,187
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	4 (15,4)	13 (41,9)	0,029
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,6±0,9	6,2±1,2	0,047
ОХС >5,0 ммоль/л, n (%)	24 (75,0)	30 (83,3)	0,398
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,7±0,9	3,3±0,8	0,271
ХС-ЛНП >3,0 ммоль/л, n (%)	20 (69,0)	9 (69,2)	0,986
ХС-ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,4±0,3	1,6±0,4	0,243
ХС-ЛВП <1,2 ммоль/л у женщин и <1,0 ммоль/л у мужчин, n (%)	7 (24,1)	2 (15,4)	0,523
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,7±1,4	1,5±0,7	0,550
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	11 (34,4)	5 (13,9)	0,047

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

надлежность человека. В Горной Шории нами показана уникальность «генетического аппарата» у шорского населения. Генетическая гетерогенность различных национальных когорт демонстрируется результатами отечественных и зарубежных популяционно-генетических исследований. До сих пор не установлен оптимальный набор однонуклеотидных полиморфизмов, ответственных за проявление того или иного фенотипического признака. При этом точечные полиморфизмы генов, связанные с экспрессией белка, участвующего в патогенезе ССЗ, могут считаться возможными маркерами появления заболевания и, как отмечают многие авторы, имеют популяционные и расовые различия.

Генетический полиморфизм ренин-ангиотензин-альдостероновой системы широко изучают для определения предрасположен-

ности к АГ. В той или иной популяции ассоциативная связь указанных генов-кандидатов с повышением АД остаётся спорной. Так, в настоящем исследовании с АГ в когорте шорцев ассоциировались мутантные аллели D и C соответствующих генов *ACE* и *AGTR1*, в когорте некоренного населения — только аллель C гена *AGTR1*. Положительная связь генотипа D/D гена *ACE* установлена для китайцев, индийцев, пакистанцев, африканцев [16–19]; что касается генотипа C/C гена *AGTR1* — только для населения Китая и Северной Индии [20, 21].

В популяции шорцев ген *AGT* не повышал риск развития АГ, тогда как в популяциях Саудовской Аравии и Индии подтвердил свою роль в возникновении данного заболевания [22, 23]. Ассоциативной связи АГ с генами *ADRB1*, *ADRA2B*, *MTHFR*, *e-NOS* в обеих национальных группах Горной Шории не выявлено.

Однако К. Xia и соавт. (2017) [24] на китайской популяции и Р. Ramu и соавт. (2009) [25] на когорте индийцев продемонстрировали ассоциацию аллеля А гена *ADRB1* с АГ. S.M. Ghogomu и соавт. (2016) [26] и Z. Tang и соавт. (2017) [27] доказали, что минорный генотип Т/Т гена *MTHFR* может быть важным генетическим предиктором повышенного АД у коренного населения Камеруна; D.C. Souza-Costa и соавт. (2011) [28] установили, что мутантный генотип 4а/4а гена *e-NOS* повышал восприимчивость к АГ.

В Горной Шории нами показаны существенные различия между представителями коренного и некоренного этноса, а также между проживающими в городе и селе в отношении профиля сердечно-сосудистого риска и заболеваемости. С одной стороны, в городах, как правило, хуже экологическая ситуация, но выше экономические и социальные возможности, доступность медицинской помощи. С другой стороны, в селе выше физическая активность, меньше употребление в пищу гастрономических продуктов, содержащих соль и жиры, но ниже доступность медицинской помощи, причём это касается как неотложных ситуаций, так и плановой помощи и возможностей консультации квалифицированных специалистов [29]. Шорцы в городе демонстрировали бóльшую распространённость ФР, включая основной — АГ.

Глобальное исследование PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) продемонстрировало схожие данные: в сельской местности в целом профиль ФР благоприятнее, частота сердечно-сосудистых событий и летальность при их развитии ниже, чем у горожан [29, 30]. Аналогичные результаты получены в Казахстане: в городской популяции повышенное АД встречалось в 39,3% случаев, в сельской — в 32,2% случаев [31]. Иные тенденции показало эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ проведённое в нашей стране в 2012–2013 гг.: распространённость АГ была выше у сельских жителей, чем у городских, как среди мужчин (51,8% против 47,5%), так и среди женщин (42,9% против 40,2%); ожирение также чаще встречалось у сельчан (33,7% против 29,4%) [29].

Эпидемиологические исследования способствуют получению новых знаний среди групп населения, различающихся по этническому происхождению, особенностям образа жизни и способам ведения хозяйства, регионам проживания, особенностям полиморфизма кандидатных генов. Понимание этнической специфики позволяет разрабатывать адресные профилактические меры, тем самым сохраняя здоровье населения.

Этническая принадлежность вносит свои коррективы в профиль пациента. Результаты настоящего исследования доказали, что изменения привычного уклада жизни в популяциях изолированного типа приводят к неблагоприятным изменениям со стороны как ФР, так и самих болезней системы кровообращения. За анализируемый период увеличилась частота нарушений липидного и углеводного обмена, выросла доля людей с АГ и ИБС, несмотря на то обстоятельство, что коренная малочисленная популяция шорцев характеризовалась более благоприятным профилем полиморфизма генов-кандидатов. Аллели С и D в гомозиготном состоянии соответствующих генов-кандидатов *AGTR1* и *ACE* определяли высокую вероятность развития АГ в когорте шорцев (ОШ 10,02 и ОШ 4,39), гомозиготный генотип С/С гена *AGTR1* — у представителей некоренной национальности (ОШ 26,77).

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологические исследования способствуют получению новых знаний среди групп населения, различающихся по этническому происхождению, особенностям образа жизни и способам ведения хозяйства, регионам проживания, особенностям полиморфизма кандидатных генов. Это даёт ценный материал для индивидуализации профилактики и лечения заболеваний.

2. Проведённое исследование позволило выявить в коренной малочисленной популяции Горной Шории рост распространённости ишемической болезни сердца с 1998–2001 гг. по 2013–2017 гг., а также ряд существенных статистически значимых различий в частоте указанной патологии среди городского и сельского населения.

3. Этническая принадлежность вносит свои коррективы в профиль пациента. Понимание этнической специфики позволяет разрабатывать адресные профилактические меры, тем самым сохраняя здоровье населения.

4. Мониторинг артериальной гипертензии и факторов, определяющих высокий риск её развития, служит одной из лучших стратегий для проведения профилактических мер. Учёт маркёров предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы позволит оптимизировать медико-организационные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям.

Участие авторов. Т.А.М. — сбор и обработка материалов исследования, написание текста, концепция и дизайн исследования; М.Ю.О. — концепция

и дизайн исследования; Д.П.Ц. — сбор материалов исследования, анализ полученных данных, написание текста; Я.В.К. — сбор и обработка материалов исследования, написание текста; О.М.П. — анализ полученных данных, написание текста; О.Л.Б. — концепция и дизайн исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (7): 39–83. [Shlyakhto E.V., Baranova E.I. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (7): 39–83. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3983.
2. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (10): 4130. [Karpov Yu.A., Gorbunov V.M., Logunova N.A. on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (10): 4130. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4130.
3. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Богданов Д.Ю. Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней. *Кардиоваск. тер. и профил.* 2017; 16 (4): 93–99. [Brodskaia T.A., Nevzorova V.A., Repina N.I., Bogdanov D.Yu. An issue of cardiovascular risk assessment depending on ethnicity and target organ damage. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017; 16 (4): 93–99. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-93-99.
4. Михалина Е.В., Мулерова Т.А., Поликутина О.М., Огарков М.Ю. Особенности распространенности ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998–2001 и 2013–2017 годы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (4S): 15–21. [Mihalina E.V., Mulerova T.A., Polikutina O.M., Ogarkov M.Yu. Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998–2001 and 2013–2017). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4S): 15–21. (In Russ.)] DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21.
5. Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. *Рос. кардиол. ж.* 2017; 150 (10): 133–139. [Markel A.L. Essential systemic hypertension: genetics, clinics, experiment. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 150 (10): 133–139. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.
6. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Иванов В.М., Капустина А.В., Деев А.Д. Артериальная гипертензия: распространённость, осведомлённость, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. ж.* 2006; (4): 45–50. [Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V., Timofeeva T.N., Ivanov V.M., Kapustina A.V., Deev A.D. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2006; (4): 45–50. (In Russ.)]
7. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространённость и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). *Тер. архив*. 2011; (1): 7–12. [Shalnova S.A., Deev A.D. Coronary heart disease in Russia: incidence rate and treatment (according to epidemiological data). *Therapeutic archive*. 2011; (1): 7–12. (In Russ.)]
8. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Personification Med.* 2013; 10 (6): 565–576. DOI: 10.2217/pme.13.57.
9. Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Новаковская Н.А. Распространённость метаболического синдрома и его компонентов у женщин в различных этнических группах. *Ожирение и метаболизм*. 2011; (2): 48–51. [Suplotova L.A., Smetanina S.A., Novakovskaya N.A. The prevalence of metabolic syndrome and its components in women from different ethnic groups. *Ozhirenie i metabolizm*. 2011; (2): 48–51. (In Russ.)]
10. Уварова Т.Е., Бурцева Т.Е., Софронова С.И., Ефремова С.Д., Гольдерова А.С. Липидный профиль крови и особенности нарушений липидного обмена у коренных малочисленных народов Севера Якутии. *Дальневосточный мед. ж.* 2012; (3): 85–88. [Uvarova T.E., Burtseva T.E., Sofronova S.I., Efremova C.D., Golderova A.S. The blood lipid profile and the lipid metabolism disorders to indigenous people of the Yakutia. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2012; (3): 85–88. (In Russ.)]
11. Маркова Т.Н., Кичигин В.А., Марков Д.С. Возрастно-половые и этнические особенности распространённости ожирения в чувашской республике. *Вестн. Чувашского ун-та*. 2012; (3): 436–440. [Markova T.N., Kichigin V.A., Markov D.S. Age and sexual and ethnic features of prevalence of obesity in the Chuvash Republic. *Vestnik chuvashskogo universiteta*. 2012; (3): 436–440. (In Russ.)]
12. Корчина Т.Я. Оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Северного Региона. *Науч. мед. вестн. Югры*. 2013; (1): 22–26. [Korchina T.Ya. Assessment of risk factors for the development of cardiovascular diseases in residents of the Northern Region. *Nauchnyy meditsinskiy vestnik Yugry*. 2013; (1): 22–26. (In Russ.)]
13. Полупанов А.Г., Концевая А.В., Халматов А.Н., Алтымышева А.Т., Суворова Е.И., Романова Т.А., Худяков М.Б., Шальнова С.А., Джумагулова А.С. Распространённость артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской республики: этнические особенности (по данным международного исследования «Интерэпид»). *Кардиоваск. тер. и профил.* 2013; 12 (6): 4–8. [Polupanov A.G., Kontsevaya A.V., Khalmatov A.N., Altymysheva A.T., Suvorova E.I., Romanova T.A., Khudyakov M.B., Shalnova S.A., Dzhumagulova A.S. Ethnic features of arterial hypertension prevalence in small town and countryside residents of the Kyrgyz Republic: results of the international study Interepid. *Cardiovascular Therapy and Prevention*.

2013; 12 (6): 4–8. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2013-6-4-8.

14. Петрова Ю.А., Шоломов И.Ф., Исаев Я.В., Медведева И.В. Распространённость артериальной гипертензии по данным диспансеризации населения Крайнего Севера. *Евразийский кардиол. ж.* 2016; (3): 148. [Petrova Yu.A., Sholomov I.F., Isaev Ya.V., Medvedeva I.V. Prevalence of arterial hypertension according to the clinical examination of the population of the Far North. *Evraziyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2016; (3): 148. (In Russ.)]

15. Созонова К.К., Татарина О.В., Макаренко К.В., Симонова Г.И. Липидный профиль крови при метаболической синдроме у коренных и некоренных жителей Якутии 60 лет и старше. *Атеросклероз.* 2013; 9 (3–4): 19–23. [Sozonova K.K., Tatarinova O.V., Makarenko K.V., Simonova G.I. Lipids blood profile under conditions of metabolic syndrome at aboriginal and non-aboriginal inhabitants of Yakutia aged 60 years and over. *Ateroskleroz.* 2013; 9 (3–4): 19–23. (In Russ.)]

16. Sun F., He N., Zhang K., Wu N., Zhao J., Qiu C. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018; 40 (1): 32–38. DOI: 10.1080/10641963.2017.1291659.

17. Rana G., Yadav S., Joshi S., Saraswathy K.N. Association of DD genotype of angiotensin-converting enzyme gene (I/D) polymorphism with hypertension among a North Indian population. *J. Community Genet.* 2018; 9 (1): 51–55. DOI: 10.1007/s12687-017-0321-9.

18. Hussain M., Awan F.R., Gujjar A., Hafeez S., Islam M. A case control association study of ACE gene polymorphism (I/D) with hypertension in Punjabi population from Faisalabad, Pakistan. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018; 40 (2): 186–191. DOI: 10.1080/10641963.2017.1356842.

19. Tchelougou D., Kologo J.K., Karou S.D., Yameogo V.N., Bisseye C., Djigma F.W., Ouermi D., Compaore T.R., Assih M., Pietra V., Zabsonre P., Simpoire J. Renin-angiotensin system genes polymorphisms and essential hypertension in Burkina Faso, West Africa. *Int. J. Hypertens.* 2015; 2015: 979631. DOI: 10.1155/2015/979631.

20. Qian X., Guo D., Zhou H., Qiu J., Wang J., Shen C., Guo Z., Xu Y., Dong C. Interactions between PPARG and AGTR1 gene polymorphisms on the risk of hypertension in Chinese Han population. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2018; 22 (2): 90–97. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0141.

21. Sudhir C., Rajiv N., Vishnubhatla S., Bhatia J., Saluja D., Srivastava K. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: A case-control study. *PLoS ONE.* 2014; 9 (7): e101502. DOI: 10.1371/journal.pone.0101502.

22. Al-Najai M., Muiya P., Tahir A.I., Elhawari S., Gueco D., Andres E., Mazhar N., Altassan N., Alshahid M., Dzimiri N. Association of the angiotensinogen gene polymorphism with atherosclerosis and its risk traits in the Saudi population. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2013; 13: 17. DOI: 10.1186/1471-2261-13-17.

23. Purkait P., Halder K., Thakur S., Roy A.G., Raychaudhuri P., Bhattacharya S., Sarkar B.N., Naidu J.M. Association of angiotensinogen gene SNPs and haplotypes with risk of hypertension in eastern Indian population. *Clin. Hypertens.* 2017; 23: 12. DOI: 10.1186/s40885-017-0069-x.

24. Xia K., Ding R., Zhang Z., Li W., Shang X., Yang X., Wang L., Zhang Q. The association of eight potentially functional polymorphisms in five adrenergic receptor-encoding genes with myocardial infarction risk in Han Chinese. *Gene.* 2017; 624: 43–49. DOI: 10.1016/j.gene.2017.04.045.

25. Ramu P., Rajan S., Shewade D.G., Swaminathan R.P., Dutta T.K., Balachander J., Adithan C. Genetic variants of beta(1)-adrenoceptor gene polymorphisms (Ser49Gly and Arg389Gly) and essential hypertension in a south Indian Tamil population. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2009; 36 (5–6): 576–582. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.05117.x.

26. Ghogomu S.M., Ngolle N.E., Mouliom R.N., Asa B.F. Association between the MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15 (1): gmr.15017462. DOI: 10.4238/gmr.15017462.

27. Tang Z., Xiao L., Wang J.Q., Zhang T. Analysis of metabolism-related indicators and MTHFR gene polymorphism in patients with H-type hypertension. *Minerva Med.* 2017; 108 (2): 103–107. DOI: 10.23736/S0026-4806.16.04951-X.

28. Souza-Costa D.C., Belo V.A., Silva P.S., Sertorio J.T., Metzger I.F., Lanna C.M., Machado M.A., Tanus-Santos J.E. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2011; 35 (3): 387–392. DOI: 10.1038/ijo.2010.146.

29. Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Каширин А.К. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей сельской местности по данным эпидемиологических исследований: обзор литературы. *Кардиоваск. теран. и профил.* 2016; 15 (6): 66–71. [Kontsevaya A.V., Myrзаматова A.O., Kashirin A.K. Cardiovascular risk factors among inhabitants of rural areas by the epidemiological data: review article. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016; 15 (6): 66–71. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2016-6-66-71.

30. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., Islam S., Li W., Liu L., Bo J., Lou Q., Lu F., Liu T., Yu L., Zhang S., Mony P., Swaminathan S., Mohan V., Gupta R., Kumar R., Vijayakumar K., Lear S., Anand S., Wielgosz A., Diaz R., Avezum A., Lopez-Jaramillo P., Lanas F., Yusuf K., Ismail N., Iqbal R., Rahman O., Rosengren A., Yusufali A., Kelishadi R., Kruger A., Puoane T., Szuba A., Chifamba J., Oguz A., McQueen M., McKee M., Dagenais G. (PURE Investigators) Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (9): 818–127. DOI: 10.1056/NEJMoa1311890.

31. Turgunova L., Laryushina E., Amirkhanova D., Alina A., Bayesheva T. Prevalence of modifiable risk factors of chronic non infection diseases among urban and rural residents of region. *Georgian Med. News.* 2016; (252): 32–36. PMID: 27119832.