

УДК 616.1-092.12-07(470.53)

ФАКТОРЫ РИСКА БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ ПЕРМСКОГО КРАЯ**

А. И. Козлов^{1,2*}, Г. Г. Вершубская^{1,2}, М. Л. Отавина², Е. Д. Санина³, С. А. Боринская³

¹ Научно-исследовательский институт и Музей антропологии МГУ

им. М. В. Ломоносова, г. Москва,

² Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет, г. Пермь

³ Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, г. Москва, Россия

RISK FACTORS FOR CIRCULATORY DISEASES IN DIFFERENT GROUPS OF POPULATION OF PERM TERRITORY**

A. I. Kozlov^{1,2*}, G. G. Vershubskaya^{1,2}, M. L. Otavina², E. D. Sanina³, S. A. Borinskaya³

¹ Research Institute and Anthropology Museum of MSU named after M. V. Lomonosov, Moscow,

² Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm,

³ Institute of General Genetics named after N. I. Vavilov, Moscow, Russian Federation

Цель. Анализ заболеваемости болезнями системы кровообращения (ЗБСК) в группах населения Пермского края с учётом возможного влияния этнической принадлежности, степени урбанизированности и носительства аллеля *APOE*ε4*.

Материалы и методы. Анализировались усредненные за период 2001–2011 гг. годовые показатели ЗБСК (на 1000 человек, далее ‰) по городам и районам Пермского края. В выборке русского населения Приуралья ($n=164$) установлены частоты аллелей *APOE*ε3*, **ε2*, **ε4*. Соответствующие для коми-пермяцкого населения выборки были получены ранее.

Результаты. ЗБСК в сельских районах с преимущественно русским населением составили 26,2‰, в г. Перми и других городах Пермского края – 17,3 и 19,6‰ (отличия городского населения от сельского при $p<0,05$). Максимальна ЗБСК в районах с преимущественно коми-пермяцким населением (сёла – 27,3‰, г. Кудымкар – 31,1‰). Доля носителей аллеля *APOE*ε4*, ассоциированного с повышенным содержанием холестерина, у русских Пермского края – 0,170, у коми-пермяков – 0,144. Эти частоты относительно высоки по сравнению с другими группами русских и популяциями Европы. Элементы самосохранительного поведения слабее выражены у населения Пермского края с относительно низким образовательным статусом и у жителей сельских регионов.

Выводы. В Пермском края сравнительно высока доля носителей аллеля *APOE*ε4*, являющегося фактором риска сердечно-сосудистой патологии. Оценка вклада медико-генетических, социальных, культурных и экономических факторов в ЗБСК населения данной территории требует специального исследования.

Ключевые слова. Болезни системы кровообращения, аполипротеин Е, *APOE*ε4*, городское население, сельское население, этнические различия, самосохранительное поведение.

© Козлов А. И., Вершубская Г. Г., Отавина М. Л., Санина Е. Д., Боринская С. А., 2013

e-mail: dr.kozlov@gmail.com

тел. 8 (342) 238 64 26

[Козлов А. И. (*контактное лицо) – старший научный сотрудник, профессор кафедры анатомии, физиологии и медицины; Вершубская Г. Г. – инженер, научный сотрудник, научный отдел; Отавина М. Л. – доцент, заведующая кафедрой анатомии, физиологии и медицины; Санина Е. Д. – научный сотрудник, лаборатория анализа генома; Боринская С. А. – ведущий научный сотрудник, лаборатория анализа генома].

** Исследование поддержано грантом 026 ПСР ПГПУ.

Aim. To analyze the circulatory diseases morbidity (CDM) in the group of the population of Perm Territory (PT) taking into account the possible effect of ethnic belonging, urbanization degree and allele carriage *APOE*ε4*.

Materials and methods. The averaged for the period of 2001–2011 annual CDM indices (per 1000 persons, further %) for the cities and regions of Perm Territory were analyzed. In the sample of Russian people of Priuralie ($n=164$), the following allele frequencies *APOE*ε3*, $\epsilon2$ $\epsilon4$ were stated. The corresponding data were obtained earlier for Komi-permyak sampling.

Results. CDM in the rural regions with the Russian population prevailing was 26,2%, in Perm and other cities of PT – 17,3 and 19,6% in (difference between urban and rural population $p<0,05$). Maximum CDM was registered in the regions with prevalence of Komi-permyak population (villages 27,3%, Kudymkar 31,1 %). The share of allele carriage *APOE*ε4* associated with increased cholesterol content in Russian people of Perm Territory was 0,170, in Komi-permyaks – n 0,144. These frequencies are relatively high in comparison with the other groups of Russian people and European populations. Elements of self-preservation behavior are weaker expressed in the population of Perm Territory with a relatively low educational status and in rural population.

Conclusion. The population of Perm Territory has a comparatively high share of allele carriage *APOE*ε4* being a risk factor for cardiovascular pathology. The contribution of medicogenetic, cultural and economic factors into CDM of the population of Perm Territory needs special study.

Key words. Circulatory system diseases, apolipoprotein E, *APOE*ε4*, urban population, rural population, ethnic differences, self-preservation behavior.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре причин общей смертности населения Пермского края существует тенденция роста болезней системы кровообращения (БСК). Заболеваемость ишемической болезнью сердца возрастает, число инфарктов миокарда не снижается [5]. И хотя первичная заболеваемость БСК в Пермском крае ниже, чем в Российской Федерации в целом (с 2004 г. по первое полугодие 2011 г. она составила в среднем 22,5 на 1000 населения в крае против 25,2‰ в РФ), ситуация далека от удовлетворительной.

Причины БСК различны. Помимо факторов риска, которые уже давно рассматриваются как «классические» (избыточная масса тела, специфика подкожного жира отложения, особенности питания, курение, употребление алкоголя и т.д. [16]), внимание исследователей всё больше привлекает вклад генетических факторов [40]. Первоначально риск носительства определённого генотипа рассматривали на уровне конкретного индивида [18, 39], затем наметился переход к анализу на групповом уровне – популяционно-экологическом и этническом [17, 19, 26, 31].

Этнические факторы риска кардиологической патологии активно обсуждаются [22, 29]. Особую сложность создаёт тот факт, что межэтнические различия в заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых болезней могут быть обусловлены как биологически (в частности, исторически сложившимися различиями генофондов), так и влиянием комплекса социальных, культурных и экономических факторов. Оценка вклада этих компонентов требует специального исследования, особенно в таких полиэтничных регионах, как Приуралье и Поволжье. Работа в данном направлении имеет как теоретическое, так и прикладное значение.

Рассмотрим данную проблематику на примере Пермского края.

По данным переписи 2010 г. этнические русские составляют 87,1% населения Пермского края и в целом высоко урбанизированы. Жители одной только Перми составляют 39% населения края, а доля горожан всего региона равна 75%.

Общая численность коми-пермяков, проживающих в Пермском крае, – 81000 человек, или 3,2% всего населения. Несмотря на относительно малую численность в регионе, коми-пермяки достаточно консолидированы

и сохраняют своё культурное и антропологическое своеобразие [6, 32]. В отличие от других восточно-финских народов России, титульное население Коми-Пермяцкого округа составляет большинство: 59% – в 2002 г. [14]. В социальном отношении округ остаётся преимущественно сельским. В единственном здесь городе Кудымкаре (население в 2010 г. – 30700 человек) проживает 32,9% коми-пермяков.

Русские и коми-пермяки представляют соответственно славянское и восточно-финское население региона. Эти две группы народов различаются по частотам полиморфного гена аполипопротеина E (*APOE*), представленного аллелями *APOE**ε2, **ε3*, **ε4*. Генотип определяет особенности строения белка *APOE*, регулирующего метаболизм липидов в организме [1]. Носительство аллеля **ε4* ассоциировано с повышенным уровнем холестерина, что несколько увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у людей зрелого возраста [24, 30]. По данным мета-анализа [19], отношение рисков развития атеросклероза у носителей аллеля **ε4* по сравнению с другими генотипами выступает как $OR=_{0,99}^{1,06}_{1,13}$, где среднее значение является точечной оценкой отношения шансов, а краевые – верхней и нижней границами 95%-ного доверительного интервала. Это можно расценить как свидетельство очень слабо выраженной связи между носительством **ε4* и заболеваемостью БСК.

Частота аллеля **ε4* варьируется в большинстве европейских популяций от 5 до 15%, в целом возрастая с юга на север [2, 25, 36, 43]. В популяциях восточно-финских народов носительство **ε4*, по «европейскому масштабу», выше среднего: 19,4% – у марийцев, 16,1% – у удмуртов, от 13,0 до 22,0% – в различных этноареальных группах коми, 14,4% – в обследованной выборке коми-пермяков [2, 7].

Цель настоящей работы – анализ заболеваемости болезнями системы кровооб-

ращения населения Пермского края с учётом возможного влияния этнической принадлежности, степени урбанизированности и носительства аллеля *APOE**ε4.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медико-статистические данные за 2001–2011 гг. по заболеваемости населения Пермского края по городам и районам предоставлены Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю. Чтобы избежать влияния случайных колебаний признака в отдельные годы, в анализ включены усредненные годовые показатели заболеваемости болезнями системы кровообращения (на 1000 человек для каждой из территорий) за весь рассматриваемый период.

Рассмотрены данные по следующим территориям: Пермский край в целом; г. Пермь; города Пермского края без включения Перми и Кудымкара; сельские районы Пермского края с преимущественно русским населением (11 районов с долей русского населения 86–96% по переписи 2010 г.); г. Кудымкар (доля этнических коми-пермяков в населении – 64%); три сельских района с преимущественно коми-пермяцким населением (доля коми-пермяков – 74–85%).

Формирование выборки ($n=164$) для последующего молекулярно-генетического анализа проводилось с соблюдением принципа информированного согласия обследуемых. В выборку вошли этнические русские, проживающие в Пермском крае, в южных и восточных районах Республики Коми. Далее они условно обозначаются как «русские Приуралья». Забор биологического материала (образцов цельной крови) производился из локтевой вены в вакутайнеры «Bekton Dickinson ВР» (Англия). Геномная ДНК выделялась из образцов методом фе-

**Заболееваемость болезнями системы
кровообращения в различных группах
населения (усредненные годовые
показатели за 2001–2011 гг.
на 1000 населения)**

Территория / группа	ЗБСК, ‰
Пермский край в целом	22,24
Города Пермского края	19,56
Русские (сёла, 11 р-нов Пермского края)	26,20
Коми-пермяки (сёла, 3 р-на Коми-Пермяцкого автономного округа)	27,26
г. Кудымкар	31,10
г. Пермь	17,25
Российская Федерация	24,33

нольно-хлороформной экстракции [41]. Генотипирование полиморфизмов Arg 112Cys (NCBI ss569295) и Cys158Arg (NCBI ss9266), соответствующих аллелям $\epsilon 4/\epsilon 3$ и $\epsilon 3/\epsilon 2$, проводили методом ПЦР-ПДРФ с использованием условий и праймеров, описанных в публикациях [10, 28]. ПЦР-продукт обрабатывали рестрикционной эндонуклеазой Hha I и подвергали электрофорезу в 10%-ном полиакриламидном геле для определения размера фрагментов.

Выборка коми-пермяков ($n=59$) обследована нами ранее [2], методы исследования соответствуют описанным.

Полученный цифровой материал обрабатывался на ПЭВМ с использованием программы Statistica, версия 6.0. Сравнение частот носительства аллелей гена *APOE* в выборках коми-пермяков и русских региона – по критериям Хи-квадрат и Фишера. Различия заболеваемости групп населения оценивались с применением критерия Стьюдента для сравнения относительных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заболееваемость болезнями системы кровообращения в различных группах населения Пермского края представлена в табл. 1. Самые низкие годовые показатели (по данным статистики за 2001–2011 гг.) у населения г. Перми и остальных городов края (г. Кудымкар в их число не включён). Максимальна заболееваемость у населения г. Кудымкара и сёл, в которых доля коми-пермяков варьируется в пределах 74–85%, то есть в популяциях с преимущественно коми-пермяцким населением. Заболееваемость в «русских» сёлах также высока и практически совпадает с показателем «коми-пермяцких» сельских территорий. Однако статистически значимы ($p=0,0427$) различия в заболееваемости только между населением городов Пермского края (Пермь и Кудымкар исключены), с одной стороны, и жителями сёл с преимущест-

венно русским населением – с другой (сравнение проведено в следующих парах территорий: города Пермского края – г. Пермь; города Пермского края – г. Кудымкар; города Пермского края – «русские» сёла; «русские» сёла – «коми-пермяцкие» села; «коми-пермяцкие» сёла – г. Кудымкар; г. Кудымкар – г. Пермь). Причина того, что различия между столь контрастными по уровню заболееваемости группами, как г. Пермь – г. Кудымкар, не достигают принятого 5%-ного уровня значимости – в сравнительно малой численности «кудымкарской» выборки.

Распределение частот аллелей гена *APOE* в выборках коми-пермяков и русских Приуралья, а также у русского населения других регионов РФ представлено в табл. 2. Различия между «коми-пермяцкой» и обследованной нами «русской» выборками при оценке по критериям Хи-квадрат и Фишера незначимы. При сравнении различных «русских» групп выявлены достоверные отличия между выборкой из Приуралья с жителями Новосибирска ($p=0,005$) и Ростова-на-Дону ($p=0,004$).

Особый интерес представляет частота носительства аллеля *APOE** $\epsilon 4$, который рассматривается как вероятный фактор риска атеросклероза. В наших «русской» и «коми-пермяцкой» выборках доля носителей * $\epsilon 4$

Таблица 2

Распределение частот аллелей гена *APOE* в «коми-пермяцкой» и «русских» выборках

Этнич. группа	Регион	n	Частоты аллелей <i>APOE</i>		
			*ε2	*ε3	*ε4
Коми-пермяки	Кудымкарский р-н Коми-Пермяцкого автономного округа, Пермский край	59	0,068	0,788	0,144
Русские	Приуралье	164	0,098	0,732	0,170
	Санкт-Петербург	403	0,108	0,773	0,119
	Кострома	79	0,133	0,728	0,139
	Москва	205	0,080	0,800	0,120
	Новосибирск	603	0,068	0,813	0,119
	Республика Башкортостан	78	0,103	0,782	0,115
	Ростов-на-Дону	98	0,051	0,857	0,092
Краснодар	56	0,093	0,824	0,083	

смещена к верхней границе европейских «условных средних» значений. Среди обследованных «русских» групп у жителей Приуралья частота *ε4 максимальна (см. табл. 2), достоверны ($p < 0,05$) отличия от выборок из Санкт-Петербурга, Новосибирска, Ростова и Краснодара.

В принципе, это ожидаемый результат. Обследованная выборка русских Приуралья – одна из самых «северных» среди включённых в анализ российских групп. По географической широте населённых пунктов, в которых собирались вошедшие в неё образцы, она практически совпадает с Санкт-Петербургом (60° северной широты), а остальные регионы, данные по которым приведены в табл. 2, локализованы южнее. Как мы показали ранее, коэффициент корреляции частоты аллеля *APOE**ε4 с географической широтой для 32 российских популяций равен $r = 0,771$ ($p = 0,05$) [2]. Таким образом, относительно высокое носительство аллеля *ε4 у русских Приуралья согласуется с имеющимися данными.

На основании материалов, которыми мы располагаем, невозможно оценить вклад фактора генотипа по *APOE* в заболеваемость

болезнями системы кровообращения. Такое исследование требует специфических подходов, принятых в эпидемиологии неинфекционных заболеваний. Поэтому ограничимся констатацией того факта, что среди населения Пермского края и прилежащих территорий сравнительно высока доля носителей аллеля *APOE**ε4, который обоснованно рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистой патологии [1, 7, 19, 24, 25, 30, 37, 42].

При этом следует иметь в виду, что даже при отягощённости популяции генетическими факторами риска, вклад социальных, экономических, культурных и поведенческих факторов в заболеваемость болезнями системы кровообращения может превалировать. Это подтвердили, в частности, результаты аналитического обзора, включившего данные 16 исследований в различных этнических группах и общинах США [33]. В отношении *APOE* имеются убедительные свидетельства в пользу того, что при достаточном уровне физических нагрузок и самосохранительном типе поведения, негативный эффект генотипа у представителей «вестернизированного» общества не проявляется [20, 21].

Рассмотрим с этих позиций некоторые аспекты выявленных различий в заболеваемости «русского» городского и сельского населения Пермского края. Вопреки распространённым представлениям о том, что «болезни цивилизации» поражают в первую очередь высокоурбанизированные группы, данные статистики свидетельствуют о достоверно более высокой заболеваемости болезнями системы кровообращения жителей сёл, а не городов Пермского края (см. табл. 1). Одна из вероятных причин – разная доступность современной диагностической и лечебной медицины в городе и селе [5]. Вторая связана с нарастающим социальным расслоением, которое проявляется, в числе прочего, в отношении к своему здоровью, стрем-

лении сохранить его и по возможности ослабить влияние негативных факторов [9].

И заболеваемость болезнями системы кровообращения, и склонность к здоровому образу жизни у населения Приуралья ассоциированы с принадлежностью к социальной группе [3, 5, 11, 34, 35]. Распространённость артериальной гипертензии и риск развития её осложнений среди рабочих выше, чем у преподавателей учебных заведений. В рабочей среде ниже информированность о методах профилактики и адекватного лечения, выше склонность к применению случайных или не рекомендованных лекарственных средств. Занятые интеллектуальной деятельностью проявляют большую заинтересованность в сохранении здоровья. Мужчины с высшим образованием потребляют в среднем меньше алкоголя, чем имеющие среднее или начальное образование. Среди учащейся молодёжи доля вовлечённых в регулярные и интенсивные занятия спортом выше у уроженцев города, чем у выходцев из села. Можно резюмировать, что в Приуралье черты самосохранительного поведения слабее выражены у населения с относительно низким образовательным статусом и у жителей сельских регионов.

Как показывают исследования в различных регионах мира, именно в таких группах в период интенсивных модернизационных и урбанизационных изменений возрастают потери от «болезней цивилизации», в том числе поражений органов системы кровообращения [4, 12, 23, 38]. Причём сочетанность влияния этногенетических и поведенческих (индивидуальных и групповых) факторов настолько высока, что оценить их раздельный вклад не всегда возможно [27].

Выводы

Анализ заболеваемости болезнями системы кровообращения (ЗБСК) в различающихся по этническому составу и степени

урбанизированности группах населения Пермского края показал следующее:

– средняя ЗБСК в Пермском крае 22,2 на 1000 населения, в Перми и других городах – 17,3 и 19,6‰, тогда как в сельских районах с преимущественно русским населением – 26,2‰ (отличия от городского населения достоверны, $p < 0,05$). В слабо урбанизированном Коми-Пермяцком округе ЗБСК выше: в сельских районах с преимущественно коми-пермяцким населением – 27,3‰, в г. Кудымкаре – 31,1‰;

– доля носителей *ε4 у русских, проживающих в Приуралье, и у коми-пермяков (0,170 и 0,144 соответственно), сравнительно с другими европейскими популяциями, относительно велика. Среди обследованных «русских» групп у жителей Приуралья частота *ε4 максимальна, достоверно превышая показатели выборок из Санкт-Петербурга, Новосибирска, Ростова и Краснодара ($p < 0,05$);

– потери от сердечно-сосудистых болезней могут быть обусловлены как медико-биологическими (относительно высокое носительство аллеля *APOE**ε4), так и социальными, культурными и экономическими факторами, в том числе выраженностью «самосохранительного» поведения. Оценка вклада этих факторов требует специального исследования.

Библиографический список

1. Бойко Е.Р., Канева А.М. Апопротеин E и его значение в клинической физиологии. Успехи физиол. наук 2009; 40 (1): 3–15.
2. Боринская С.А., Кальвина Н.Р., Санина Е.Д., Кожекбаева Ж.М., Веселовский Е.М., Гутало Е.Ю., Гармаи И.В., Огурцов П.П., Паршукова О.Н., Бойко С.Г., Вершубская Г.Г., Козлов А.И., Рогаев Е.И., Янковский Н.К. Полиморфизм гена аполипопротеина E *APOE* в популяциях России и сопредельных стран. Генетика 2007; 43 (10): 1434–1440.

3. *Боринская С.А., Ким А.А., Рубанович А.В., Янковский Н.К.* Влияние аллелей гена *ADH1B* и уровня образования на характер потребления алкоголя у российских мужчин. *Acta Naturae* 2013; 5 (3): 69–76.
4. Демографическая модернизация в России 1900–2000 / под ред. А. Г. Вишневого. М.: Новое издательство 2006; 608.
5. *Карпунина Н. С.* Медико-демографическая характеристика и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Пермского края. *Медицина и образование в Сибири* 2012; 1, available at: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=576.
6. *Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лисицын Д.В., Санина Е.Д., Атеева Ю.А.* Пермские и волжские финны: медицинская антропология в экологической перспективе. Пермь: ПГПУ, ИЛ «АрктАН-С» 2009; 160.
7. *Козлов А.И., Боринская С.А., Санина Е.Д.* «Экономный генотип» $\epsilon 4/\epsilon 4$ по гену *APOE* и риск метаболических нарушений в популяциях уральских народов. *Экологическая генетика* 2011; 11 (2): 17–23.
8. *Коровайцева Г.И., Щербатых Т.В., Селезнева Н.В., Гаврилова С.И., Голимбет В.Е., Воскресенская Н.И., Рогаев Е.И.* Генетическая ассоциация между апополипротеином E (*APOE*) и различными формами болезни Альцгеймера. *Генетика* 2001; 37: 529–535.
9. *Максимова Т.М.* Социальный градиент в формировании здоровья населения. М.: ПЕР СЭ 2005; 240.
10. *Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Бикмеева А.М., Насибуллин Т.Р., Хуснутдинова Э.К.* Исследование полиморфизма гена апополипротеина E в популяциях Волго-Уральского региона. *Генетика* 2001; 37: 558–562.
11. *Отавина М.Л., Козлов А.И., Елжина И.Л.* Самоохранительное поведение и здоровье студентов. *Здоровье семьи – 21-й век* 2013; 2, available at: <http://fh-21.perm.ru/download/2013-2-8.pdf>.
12. *Прохоров Б.Б.* Здоровье населения России в XX веке. М: Изд-во МНЭПУ 2001; 276 с.
13. *Скобелева Н.А., Васина В.И., Волкова М.В., Свердлова А.М., Фомичева Е.В., Образцова Г.И., Талалаева Е.И., Шакир Х., Лаасри М., Воронцов И.М., Ковалев Ю.П., Шварц Е.И.* Полиморфизм ДНК в области генов *APOB100, APOCIII, APOE, ACE* и показатели липидного спектра у детей и подростков Санкт-Петербурга. *Молекулярная генетика, микробиология, вирусология* 1997; 4: 36–40.
14. *Фаузер В.В.* Прошлое и настоящее демографического развития финно-угорских народов. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов* 2008; 3–4: 27–36.
15. *Шабалин А.В., Максимов В.Н., Долгих М.М., Куликов И.В., Пентегова В.А., Шахтинейдер Е.В., Устинов С.Н., Иванова М.В., Кобзев В.Ф., Ромащенко А.Г., Воевода М.И., Никитин Ю.П.* Полиморфизм гена *АПФ* и гена *АПOE* у долгожителей города Новосибирска. *Успехи геронтологии* 2003; 12: 77–81.
16. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / под ред. А. М. Вихерта, А. В. Чаплина М.: Медицина 1990; 272.
17. *Anand S. S., Xie C., Pare G., Montpetit A., Rangarajan S., McQueen M. J., Cordell H. J., Keavney B., Yusuf S., Hudson T. J., Engert J. C.* Genetic variants associated with myocardial infarction risk factors in over 8000 individuals from five ethnic groups: The INTERHEART Genetics Study. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009; 2 (1): 16–25.
18. *Austin M. A., King M.-C., Vranizan K. M., Krauss R. M.* Atherogenic lipoprotein phenotype: A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82 (2): 495–506.
19. *Bennet A. M., Di Angelantonio E., Ye Z., Wensley F., Dablin A., Abblom A., Keavney B., Collins R., Wiman B., de Faire U., Danesh J.* Association of apolipoprotein E genotypes

- with lipid levels and coronary risk. *JAMA* 2007; 298 (11): 1300–1311.
20. *Bernstein M.S., Costanza M.C., James R.W., Morris M.A., Cambien F., Raoux S., Morabia A.* Physical activity may modulate the effects of APOE genotype on the lipid profile. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22 (1): 133–140.
 21. *Bernstein M.S., Costanza M.C., James R.W., Morris M.A., Cambien F., Raoux S., Morabia A.* No physical activity x CETP 1b.-629 interaction effects on lipid profile. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (7): 1124–1129.
 22. *D'Agostino R.B. Sr., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P.* CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286 (2): 180–187.
 23. *Ebbesson S.O., Schraer C., Nobmann E.D., Ebbesson L.O.* Lipoprotein profiles in Alaskan Siberian Yupik Eskimos. *Arct. Med. Res.* 1996; 55 (4): 165–173.
 24. *Eisenberg Sh.* High density lipoprotein metabolism. *J. Lipid Res.* 1984; 25 (10): 1017–1058.
 25. *Eisenberg D.T., Kuzawa C.W., Hayes M.G.* Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2010; 143 (1): 100–111.
 26. *Elliott P., Chambers J.C., Zhang W., Clarke R., Hopewell J.C., Peden J.F., Erdmann J., Braund P., Engert J.C., Bennett D., Coin L., Ashby D., Tzoulaki I., Brown I.J., Mt-Isa S., McCarthy M.I., Peltonen L., Freimer N.B., Farrall M., Ruukonen A., Hamsten A., Lim N., Froguel P., Waterworth D.M., Vollenweider P., Waeber G., Jarvelin M.R., Mooser V., Scott J., Hall A.S., Schunkert H., Anand S.S., Collins R., Samani N.J., Watkins H., Kooner J.S.* Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009; 302 (1): 37–48.
 27. *Finkelstein E.A., Khavjou O.A., Mobley L.R., Haney D.M., Will J.C.* Racial/ethnic disparities in coronary heart disease risk factors among WISEWOMAN enrollees. *J. Womens Health (Larchmt)* 2004; 13 (5): 503–518.
 28. *Hixson J.E., Vernier D.T.* Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J. Lipid Research.* 1990; 31: 545–548.
 29. *Kent D.M., Griffith J.* The Framingham scores overestimated the risk for coronary heart disease in Japanese, Hispanic, and Native American cohorts. *ACP J. Club.* 2002; 136 (1): 36.
 30. *Kesaniemi Y.A., Ehnholm C., Miettinen T.A.* Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. *J. Clin. Invest.* 1987; 80 (2): 578–581.
 31. *Khan T.A., Shah T., Prieto D., Zhang W., Price J., Fowkes G.R., Cooper J., Talmud P.J., Humphries S.E., Sundstrom J., Hubacek J.A., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ben-Shlomo Y., Abdollabi M.R., Slooter A.J., Szolnoki Z., Sandhu M., Wareham N., Frikke-Schmidt R., Tybjaerg-Hansen A., Fillenbaum G., Heijmans B.T., Katsuya T., Gromadzka G., Singleton A., Ferrucci L., Hardy J., Worrall B., Rich S.S., Matarin M., Whittaker J., Gaunt T.R., Whincup P., Morris R., Deanfield J., Donald A., Davey Smith G., Kivimaki M., Kumari M., Smeeth L., Khaw K.T., Nalls M., Meschia J., Sun K., Hui R., Day I., Hingorani A.D., Casas J.P.* Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60,883 individuals. *Int J. Epidemiol.* 2013; 42 (2): 475–492.
 32. *Kozlov A., Vershubsky G., Kozlova M.* Indigenous peoples of Northern Russia: Anthropology and health. *Circumpolar Health Supplements* 2007; 1: 1–184.
 33. *Kurian A.K., Cardarelli K.M.* Racial and ethnic differences in cardiovascular disease risk

- factors: a systematic review. *Ethn. Dis.* 2007; 17 (1): 143–152.
34. *Leon D.A., Shkolnikov V.M., McKee M., Kiryanov N., Andreev E.* Alcohol increases circulatory disease mortality in Russia: acute and chronic effects or misattribution of cause? *Int. J. Epidemiol.* 2010; 39 (5): 1279–1290.
35. *Leon D.A., Shkolnikov V.M., Borinskaya S., Casas J.-P., Evans A., Gil A., Kee F., Kiryanov N., McKee M., O'Doherty M.G., Ploubidis G.B., Polikina O., Vassiliev M., Blankenberg S., Watkins H.* Hazardous alcohol consumption is associated with increased levels of B-type natriuretic peptide: evidence from two population-based studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2013; 28 (5): 393–404.
36. *Lucotte G., Loirat F., Hazout S.* Pattern of gradient of apolipoprotein E allele *4 frequencies in Western Europe. *Hum. Biol.* 1997; 69: 253–262.
37. *Mabley R.W., Rall S.C.* Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2000; 1: 507–537.
38. *McElroy A., Townsend P.K.* Medical anthropology in ecological perspective. Boulder; Oxford: Westview Press 2004; 466.
39. *Neufeld H.N., Goldbourt U.* Coronary heart disease: genetic aspects. *Circulation* 1983; 67: 943–954.
40. *Roberts R., Stewart A.F.* The genetics of coronary artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2012; 27 (3): 221–227.
41. *Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T.* Molecular cloning: A laboratory manual. NY.: Cold Spring Harbor Lab. Press. 1989; 479.
42. *Sehayek E., Shefer S., Nguyen L.B., Ono J.G., Merkel M., Breslow J.L.* Apolipoprotein E regulates dietary cholesterol absorption and biliary cholesterol excretion: Studies in C57BL/6 apolipoprotein E knockout mice. *PNAS* 2000; 97 (7): 3433–3437.
43. *Singh P.P., Singh M., Mastana S.S.* APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann. Hum. Biol.* 2006; 33: 279–308.

Материал поступил в редакцию 24.09.2013