

ПРОТОКОЛ

Перспективное групповое исследование по выявлению изменений образа жизни, факторов риска и распространенности хронических заболеваний в городских и сельских районах Кемеровской области

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", 650002, г.Кемерово, Сосновый бульвар,6. E-mail: reception@kemcardio.ru

Директор: Д.м.н., профессор Барбараш Ольга Леонидовна

Заместитель директора по научной работе: Д.м.н., профессор Артамонова Галина Владимировна

Тел.: 8(3842)64-33-08, факс: 8(3842)64-34-10,

Главный исследователь: Д.м.н., профессор Барбараш Ольга Леонидовна

Для разработки дизайна исследования использованы наиболее значимые международные эпидемиологические исследования INTERHEART и PURE. Спонсором исследования PURE является Всемирная организация здравоохранения. Реализация проекта осуществлялась в Университете Макмастера и Институте исследования здоровья населения, больнице г. Гамильтон, Онтарио, Канада. Главный исследователь - Салим Юсуф.

1.0 Введение

За последние сто лет здоровье большей части населения мира претерпело поразительные изменения. Средняя продолжительность жизни в мире увеличилась с 46 лет в 1950 году до 66 лет в 1998 году¹. В XX веке в развитых странах (опережающих другие страны по промышленному развитию) наблюдается сильный спад уровня смертности от инфекций и детских болезней, а также заметное увеличение хронических заболеваний, таких как ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания, при этом последние достигают пика в 1960-1980 гг.^{2,3} Изменение состояния здоровья населения развитых стран было связано с индустриализацией, автоматизацией, урбанизацией и экономическим развитием^{3,4}, поскольку такие перемены привели к повышению уровня жизни, расширению инфраструктур, улучшению водоснабжения и водоотведения, росту экономики, улучшению питания и повсеместной вакцинации. В последние годы волна хронических заболеваний переместилась из стран с высоким уровнем дохода (СВУД) в развивающиеся страны (позже перешедшие к промышленному развитию). Ожидается, что к 2020 году более 80% сердечно-сосудистых заболеваний в мире будут приходиться на страны с низким и средним уровнем дохода (СНУД и ССУД)⁵⁻⁷, при этом их основная часть будет характерна для стран с быстрыми темпами индустриализации и урбанизации. В то же время прогнозируется, что сердечно-сосудистые заболевания останутся главными тяжелыми заболеваниями в странах с высоким уровнем дохода. Исследование INTERHEART, включающее 15 152 людей, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), и 14 820 представителей контрольной группы (без признаков болезни) из 52 стран, показывает, что 9 факторов индивидуального уровня риска (курение, отношение apoB/apoA1, гипертензия, диабет, ожирение, психосоциальные факторы, недостаточное потребление фруктов и овощей, низкая физическая активность и недостаточное употребление алкоголя) объясняют более 90% популяционного атрибутивного риска (ПАР) инфаркта миокарда в мире в целом и в каждом регионе мира в частности^{8,9}. У 99% человек наблюдался как минимум один фактор риска, что говорит о повсеместном распространении данных факторов риска среди жителей городов по всему миру. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и диабет, вероятно, – основные заболевания в обществе (**болеющие население**), в котором отдельные люди (**болеющие люди**) страдают от заболеваний. Этот факт указывает на существование острой необходимости понять, почему факторы риска развиваются одновременно и у отдельных людей, и у всего населения, и требует выделения как минимум 2 областей исследования. Прежде всего, поскольку 9 факторов риска, указанных в рамках исследования INTERHEART (IH-9), отвечают за более чем 90% риска ИМ⁸, было выдвинуто предложение изменить их с учетом индивидуализированных интервенций (употребление наркотиков или образ жизни)¹⁰. Данная концепция (стратегия «polypill»)¹⁰ рассматривается нами в рамках международного многоцентрового клинического исследования HOPE-3 (<http://www.phri.ca>). Однако такой подход нельзя назвать выгодным или экономным на социальном уровне, поскольку индивидуализированное «лечение» является дорогостоящим и приводит к увеличению угрозы «медикализации всего населения». Компромиссным решением может быть изменение общего распределения факторов риска

в популяции путем социальных интервенций и введения новой политики. Однако до проведения подобных интервенций, которые могут столкнуться с некоторым социальным сопротивлением, необходимо получить подробные данные о факторах, приводящих к тому, что население в целом становится подверженным воздействию факторов риска повышенного уровня. На данный момент такая информация не представлена в достаточном объеме, и указанное предложение представляет собой первый шаг к пониманию социальных детерминант биологических факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Факт того, что 100 лет назад ССЗ встречались редко, а сейчас широко распространены, указывает, что ССЗ могут быть вызваны значительными социальными изменениями. По этой причине существует острая необходимость понять, как изменения в разных социальных группах в странах с низким, средним и высоким уровнем дохода приводят к изменениям состояния здоровья, влияющим на биологические факторы риска, характер поведения и ССЗ. В настоящий момент неясно, являются ли социальные факторы «детерминированными» (т.е. всегда приводят к определенному влиянию) или «неопределенными» (т.е. зависят от обстоятельств). При записи социальных факторов и связанного с ними индивидуального адаптивного или дезадаптивного поведения существует возможность получения новых стратегий, способствующих снижению уровня факторов риска ССЗ у населения. Мы предполагаем, что некоторые результаты могут быть общими для разных социальных групп и сообществ, в то время как другие могут зависеть от обстоятельств. Знания об индивидуальных и социальных факторах позволят собрать объем информации, который поможет разработать социальные интервенции, подходящие для целого ряда сообществ. По этой причине мы предлагаем глобальную исследовательскую программу, которая включает анализ факторов на уровне сообщества (разница между городом и сельскими районами, искусственная среда, политический климат в отношении курения и питания, социальные факторы), факторов на уровне семьи (состав семьи, доход, жилье и т.д.) и факторов на уровне индивидуума (образ жизни, модели поведения и интересы, генетические маркеры), которые приводят к развитию девяти факторов риска ССЗ и, в конце концов, к сердечно-сосудистым заболеваниям.

2.0 Основная гипотеза:

Мы предполагаем, что модели поведения (активность и питание) и психосоциальные изменения, возникающие в результате урбанизации, индустриализации и изменений искусственной и коммерческой среды (**основные детерминанты**), приводят к развитию ожирения, повышению артериального давления и уровня глюкозы, аномальному уровню липидов и стрессу. Эти факторы в сочетании с употреблением табачных изделий приводят к повышению риска ССЗ. Данные процессы находятся под негативным воздействием низкого социально-экономического статуса и частично уменьшаются за счет адаптивных изменений, которые смягчают неблагоприятный эффект основных детерминант. Указанная общая гипотеза может быть доработана и будет включать следующие направления:

- 1) **Дезадаптивные изменения**, включая а) изменение физической активности в связи с изменением профессий (большее количество людей занимается производством или предоставлением услуг, меньшее - сельским хозяйством), что приводит к снижению энергозатрат на выполнение необходимых действий в связи с автоматизацией, таким образом, неблагоприятная искусственная среда способствует набору веса и развитию ССЗ; б) изменение питания, которое подразумевает увеличение потребляемых калорий, уменьшение количества потребляемых грубых необработанных злаков и увеличение потребления насыщенных и транс-жиров в связи с изменением продуктов питания и сельскохозяйственной политики; в) психосоциальные изменения, в том числе разрушение традиционной поддержки семьи, давление быстрого темпа городской

жизни, неспособность справиться с трудностями, низкий социальный капитал и/или низкий уровень ощущаемого контроля, вызывающие серьезную депрессию и стремление к более неблагоприятному образу жизни, что приводит к повышению уровня факторов риска; г) увеличение употребления табачных изделий в результате давления со стороны окружения, возрастающих психосоциальных факторов стресса, навязчивой рекламы и доступности.

- 2) **Адаптивные процессы**, потенциально смягчающие дезадаптивные изменения, включают: а) адаптацию в области физической активности с увеличением активности во время отдыха, благоприятными социальными изменениями в искусственной среде (внутри зданий, в городе), способствующими полезной физической активности; б) адаптацию в питании на индивидуальном уровне (увеличение количества потребляемых фруктов и свежих овощей, рыбы или полиненасыщенных жирных кислот n-3; уменьшение размеров порций благодаря знаниям о здоровье и т.д.) и на социальном уровне (грамотная политика в области продуктов питания, которая влияет на ценообразование и доступность продуктов); в) психосоциальную адаптацию с увеличением поддержки социума и семьи, а также другие адаптивные механизмы; г) снижение употребления табачных изделий благодаря антитабачным законам и их применению, а также повышению уровня знаний о здоровье и т.д. Соотношение между дезадаптивными и адаптивными процессами, вероятно, поможет точно определить степень их воздействия на факторы риска (путем влияния на модели поведения и взаимодействие на генном уровне) и ССЗ.

Таблица 1: Процент населения, проживающего в городах в 1970 г. и 2025 г.⁽²⁾

Регион	1970 г.	1994 г.	2025 г.
Мир	36,6	44,8	61,1
Развитые страны	67,5	74,4	84,0
Страны с переходной экономикой*	25,1	37,0	57,0
Развивающиеся страны	12,6	21,9	43,5

*Термин, используемый на данный момент для обозначения стран Восточной Европы.

3.0 Обоснование

С 1990 года ССЗ являются основной причиной смертности во всем мире^{5,11}. К 2020 году они также будут составлять значительную часть заболеваний в мире. Около 80% случаев ССЗ будут приходиться на страны с низким и средним уровнем дохода, но и в странах с высоким уровнем дохода ССЗ будут занимать ведущее положение. Рост количества ССЗ частично объясняется увеличением числа людей пожилого возраста, однако он также связан с более обширными социальными факторами (урбанизацией, индустриализацией, политикой, негативно влияющей на активность, питание и употребление табачных изделий), которые меняют структуру работы, объем прилагаемых усилий, а также прочие виды повседневной (полезной) деятельности, рацион и психосоциальные факторы стресса. Некоторые из данных факторов могут быть «неблагоприятными», другие – «защитными», и именно их соотношение влияет на развитие факторов риска и ССЗ. Ниже представлено описание ряда изменений, которые, вероятно, влияют на данные процессы:

3.1. Переселение людей в города является одной из самых серьезных причин изменений, происходящих в окружающей среде за последнее столетие. В 1970 году в городах проживало 37% населения земного шара; к 2025 году данный показатель достигнет, скорее всего, 61%. В странах с высоким уровнем дохода указанные значения достигают 68% и 84%, в то время как в странах с низким и средним доходом данные процентные соотношения составляют 13% и 44% соответственно (Таблица 1).² В связи с тем, что темпы урбанизации увеличились по всему миру, воздействие данного процесса на

общество и здоровье людей может быть гетерогенным. В странах с высоким уровнем дохода процесс урбанизации сопровождается ростом экономики, запланированным развитием городской инфраструктуры, а также увеличением расходов на сферу социальных услуг, образование и здравоохранение. В бедных странах стремительная урбанизация не сопровождается адекватным развитием инфраструктуры, приводя к образованию городских трущоб, а также к более значительному социально-экономическому неравенству. Таким образом, урбанизация может стать причиной различных изменений в обществе и в состоянии здоровья населения различных регионов мира. Например: урбанизация и внедрение экономики свободного рынка стали причиной стремительного экономического роста в Китае, однако, именно данные факторы вызвали спад экономики и уменьшения дохода на душу населения в России.¹² Точно также статус питания и продолжительность жизни увеличились в Китае, однако в России данные показатели ухудшились^{12,13}. Несмотря на то, что некоторые страны уже сильно урбанизированы (например, Канада, Чили и Швеция), городское население данных стран будет, скорее всего, развиваться и дальше, таким образом, в данных странах в течение следующих десятилетий ожидаются определенные адаптивные и дезадаптивные перемены в общественной сфере и в жизненном укладе. Для сравнения, в других странах произойдет более быстрая или интенсивная урбанизация (например, в Китае и Индии). Скорость урбанизации, ее последствия и воздействие данного показателя на состояние здоровья населения будут, скорее всего, варьироваться в пределах одной страны и между странами мира.

3.2. Изменение рациона питания. В развитых странах беднейшие слои населения чаще страдают от ожирения, чем в менее развитых странах¹⁴. В странах со средним уровнем дохода данное соотношение варьируется. В случаях, когда бедные страны переживают быстрый рост экономики, беднейшие слои населения начинают потреблять большее количество калорий, в результате чего доля людей, страдающих от ожирения, увеличивается¹⁵. Изменения рациона питания относят, как правило, к экономическому росту¹⁵, изменениям в способах производства продуктов питания и продовольственной политике, поскольку эти факторы влияют на стоимость и доступность продуктов питания¹⁶. Средства массовой информации¹⁷ и промышленность¹⁸ также влияют на изменение рациона. Продовольственная политика может оказывать влияние на относительную стоимость различных продуктов питания, и, в результате, на наличие определенных продуктов и их потребление¹⁶. Например, после либерализации экономики в Польше в 1989 году отмена субсидий на молочные продукты стала причиной увеличения цен на рынке молочных продуктов и снижения средней стоимости фруктов и овощей, что, в свою очередь, привело к сокращению потребления мясных продуктов и увеличению доли фруктов и овощей в рационе населения. Данная ситуация привела к снижению заболеваемости ССЗ на 20% в течение 5 лет^{16,19}. Подобная информация не доступна в отношении других стран, однако, как правило, в большинстве стран стоимость калорийных продуктов питания всегда ниже, чем стоимость менее калорийных продуктов, таких как фрукты и овощи²⁰. Проведенная нами подготовительная работа в Индии говорит о том, что основными отличиями рациона питания жителей городов от рациона жителей сельской местности являются увеличение потребления калорий в урбанизированных районах, сопровождающееся увеличением потребления жиров всех типов и уменьшением потребления зерновых культур и клетчатки²¹. Однако городское население потребляет больше овощей и фруктов, что, в свою очередь, может замедлить неблагоприятные перемены в рационе питания. Существуют ли данные различия, наблюдаемые нами в одном из регионов Индии, в других ее регионах или в иных странах мира, неизвестно.

3.3. Изменение уровня активности: механизация и ее влияние на физическую активность населения. Снижение физической активности и пассивный образ жизни являются причинами ожирения, диабета и ССЗ в странах с высоким уровнем дохода. Снижение физической активности происходит вследствие изменения типа выполняемой

человеком работы, увеличения доли механизации производственного процесса, в том числе при выполнении работы на дому, усиления пассивности в нерабочее время (например, человек больше проводит времени за компьютером и телевизором), меньших энергозатрат на поездки (за счет увеличения числа транспортных средств), что, в свою очередь, влечет за собой уменьшение энергозатрат во время полезных занятий. Все описанные выше изменения способствуют пассивному образу жизни и связаны с изменениями, происходящими в окружающей среде, (например: «расползание» городской агломерации, передвижение при помощи механизированных транспортных средств вместо ходьбы пешком, недостаток возможности землепользования в спальных районах). Данные изменения также влияют на все виды ежедневной деятельности человека. Перемены в обществе, способствующие пассивному образу жизни, включают в себя: изменения в сфере занятости, вызванные отходом от занятий, требующих больших затрат энергии (например: сельское хозяйство), в пользу менее энергозатратных видов деятельности, (например: сфера услуг или производство)²², увеличение доли владения транспортными средствами, а также изменения в структуре сообществ и архитектуре зданий, почти полностью исключая необходимость ходьбы пешком и подразумевающие использование устройств, не стимулирующих расход калорий (автомобили, лифты, эскалаторы, и пр.)^{22,23}. Все это становится причиной драматического снижения энергозатрат при отсутствии компенсаторного увеличения физической активности в свободное от работы время. В то время как адаптивное поведение, то есть даже умеренная физическая активность, снижает риск ССЗ в странах с высоким уровнем дохода²⁴, искусственная среда обитания будет продолжать ограничивать общий уровень активности, необходимый каждому человеку ежедневно, если не произойдут серьезные перемены в существующих на данный момент городских структурах. В странах с высоким уровнем дохода такие факторы, как тротуары, расположенные рядом друг с другом жилые и коммерческие здания, дорожные развязки, а также спокойная криминальная ситуация соотносятся с более высоким уровнем физической активности²⁵. Однако комплексное взаимодействие искусственной среды, изменения уровня энергозатрат на рабочем месте и дома, а также изменения уровня активности в свободное время и их связь с факторами риска должно быть изучено при помощи многоуровневого и многопланового исследования в нескольких многообразных и противоположных друг другу сообществах. Хотя в западных странах было накоплено достаточное количество сведений относительно влияния искусственной среды обитания на факторы, приводящие к ожирению, но нам известно очень мало об искусственной среде и ее влиянии на факторы риска ССЗ в странах с низким и средним уровнем дохода.

3.4. Психосоциальные и социально-экономические изменения. Данные аспекты включают в себя изменения психосоциальных факторов, приводящих к повышению уровня тревожности и депрессии в ответ на перемены в таких жизненных обстоятельствах, как переезд на новое место, смена работы и разлад в семейной жизни. Реакция на смену жизненных обстоятельств может варьироваться в зависимости от черт характера, присущих тому или иному индивидууму (способность справляться со стрессом, утрата способности контролировать ситуацию), а также некоторых внешних факторов (например, семейной структуры, связей и сплоченности; социального неравенства, услуг; а также поддержки родственников и сообщества). Депрессии, утрата способности контролировать ситуацию дома и на работе, подверженность стрессу, социальная изоляция, а также недостаток социальной поддержки (на личном уровне) являются причинами инфаркта миокарда в странах с высоким, средним и низким уровнем дохода⁹ с неожиданно высоким уровнем ПАР, равным, примерно 30% по всему миру и в большинстве регионов⁹. Однако сравнительные анализы международных и региональных сообществ в отношении психосоциальных факторов риска проводились достаточно редко и привели к противоречивым результатам, которые предполагали, что связь между уровнем психосоциального стресса в обществе и биологическими факторами риска в

отношении ССЗ варьируется в разных странах и зависит, вероятно, от того, на какой стадии экономического развития и перехода на городской образ жизни находится то или иное общество. В исследовании INTERHEART уровни стресса были выше в контрольных группах из СВУД, по сравнению со СНУД и ССУД; а также выше среди людей с более высоким уровнем дохода, чем с низким уровнем дохода. Указанные небезынтересные результаты не были бы предсказаны в построенных на результатах исследований в СВУД теориях, которые связывают психосоциальные факторы с ССЗ.^{27,28} Таким образом, очень важно уделить внимание изучению данных аспектов посредством сравнения различных стран в проспективных исследованиях. Основные данные, полученные при проведении Проспективного пилотного исследования эпидемиологии в городских и сельских районах (PURE), говорят, что несмотря на то, что на перемены в жизненных обстоятельствах (проблемы на работе, гибель урожая) были более частыми в сельских (менее обеспеченных) районах, уровень депрессии и тревожности был парадоксально выше в городских (более обеспеченных) регионах. Существует вероятность того, что тесные внутрисемейные связи, (характерные для сельской местности), могут быть более значимыми, чем социальные связи, (типичные для городов). Таким образом, характерные особенности стрессовых ситуаций и их связь с другими психосоциальными и биологическими факторами риска ИБС являются достаточно сложными факторами и зависят от конкретной страны и культурного контекста. Информация данного типа очень важна, если мы хотим лучше понять факторы, способные сработать в качестве «подушки безопасности» при возникновении психосоциальных стрессовых ситуаций. Подобные сведения также будут способствовать развитию новых культурно-адаптированных подходов к профилактике и смягчению негативного воздействия возрастающих факторов стресса, которые сопровождают урбанизацию.

3.5. Изменение потребления табачных изделий и ССЗ. Курение является одним из двух наиболее важных факторов риска развития ССЗ, однако, данная информация получена, в основном, из СВУД²⁹. Исследователи INTERHEART провели изучение данных аспектов в ССУД и СНУД; исследование показало, что различные формы употребления табачных изделий (сигарет, курительных трубок, биди и жевательного табака) токсичны для организма и являются причиной 44,0% ПАР у мужчин и 16,0% у женщин (общий риск равен 36%)⁸. Мировой спрос на сигареты постоянно увеличивался в XX столетии. В то время как употребление табачных изделий не увеличивается или даже снижается в некоторых СВУД, в СНУД и ССУД употребление табачных изделий неуклонно возрастает³⁰. Даже в случае, если потребление табака останется на текущем уровне, количество летальных исходов, связанных с табакокурением, будет составлять в XXI веке один миллиард случаев, по сравнению со 100 миллионами в XX столетии³¹. Половина всех смертей будет вызвана сердечно-сосудистыми заболеваниями у населения стран с низким и средним уровнем дохода, однако и в странах с высоким уровнем дохода количество летальных исходов, вызванных указанными причинами, остается значительным. В ближайшие годы ожидается изменение политики, связанной с оборотом табачных изделий, так как множество стран планируют ратифицировать Рамочную конвенцию по борьбе с употреблением табачных изделий (РКБТ). На употребление табака влияет несколько обстоятельств. Во-первых, виды табака различаются в зависимости от региона. Например, в Южной Азии самым распространенным видом табачных изделий является жевательный табак. Его цена составляет одну десятую от стоимости сигарет, он не имеет маркировки с предупреждением о вреде здоровью и не подпадает под правовое регулирование³². Во-вторых, социальные «нормы», влияющие на потребление табака, также могут различаться. Например, жевание табака может быть социально приемлемым в сельской местности, как среди мужчин, так и среди женщин, в то время как курение может считаться табу для женщин в некоторых городах. Верно и обратное: в некоторых быстро растущих городах курение, особенно среди молодых женщин, может быть атрибутом финансовой независимости и не так давно обретенной «свободы». В-третьих, как биди, так и

жевательный табак более популярны в сельской местности, то есть там, где практически отсутствуют нормы, регулирующие потребление табачных изделий. В-четвертых, вероятно, что уменьшение потребления табака в городах негативно повлияет на здоровье в связи с увеличением роли других факторов риска, а высокое потребление табака в сельской местности, в свою очередь, будет снижать благоприятное воздействие более высокой физической активности и здорового рациона в СНУД и ССУД. В-пятых, в СВУД (например, в Канаде или Швеции), преимущественно в сельской местности либо среди представителей низших социальных классов существуют группы, потребляющие большое количество табачных изделий и ведущие не очень здоровый образ жизни, для которого характерны высокий уровень пассивности и рацион с большим количеством жиров.³³ Исходя из этого, можно заключить, что наиболее губительное воздействие табак, вероятно, оказывает на беднейшие слои населения, проживающего в сельскохозяйственных районах стран с высоким уровнем дохода.

3.6. Взаимодействие между социальными изменениями и генетикой. Данные, полученные при исследовании семей, изначально предполагали, что генетические факторы могут быть причиной почти 50% случаев предрасположенности к ССЗ. Однако исследования населения (включая исследование INTERHEART) позволили получить более серьезные подтверждения того, что большинство (более 90%) всех случаев склонности к ССЗ могут быть объяснены за счет девяти поддающихся изменению факторов риска. Таким образом, существует большая вероятность того, что большинство важных генов склонности к ССЗ, имеющих отношение к здоровью населения, могут быть именно генами, оказывающими влияние на данные факторы риска. Данные пилотного исследования PURE говорят о том, что смена образа жизни с сельского на городской является критическим фактором, влияющим на уровень указанных факторов риска. Поэтому мы выдвинули гипотезу о том, что гены, оказывающие наибольшее влияние на риски ССЗ населения, представляют собой факторы, определяющие различия в психосоциальных реакциях индивидуумов на данные изменения в среде обитания, что, в свою очередь, требует изучения взаимосвязи между влиянием генетики и воздействием окружающей среды. Несмотря на то, что многочисленные исследователи делали попытки изучить указанную взаимосвязь генов и окружающей среды, а также их влияние на частоту ССЗ, было получено лишь несколько обоснованных результатов.³⁴⁻³⁶ Для этого был ряд причин: 1) что исследования не были масштабными, 2) возникали проблемы при определении формы реализации проекта: исследования, затрагивающие различные группы или ретроспективные исследования методом случай-контроль, 3) недостаточное описание условий окружающей среды, а также 4) ограниченные вариации изучаемых факторов окружающей среды. Примером являются исследования взаимосвязи генов и окружающей среды на примере западного общества с гомогенным рационом ограничивают возможность изучения того, какие могут возникать вариации при сочетании одного генотипа с разными рационами питания. То же характерно и для вариативности других факторов окружающей среды. Таким образом, изучение большего количества разнообразных характеристик окружающей среды увеличивает шансы обнаружить взаимосвязь между генами и окружающей средой. Несмотря на то, что частотность аллелей в значительной степени варьируется в разных этнических группах, прочность связи между генетическими вариациями и заболеваниями не кажется гетерогенной³⁷, что соответствует результатам исследования INTERHEART в отношении схожего направленного воздействия факторов риска во всех этнических группах. Исследование PURE будет проведено в отношении уникальной когорты, которая прекрасно подходит для целей исследования вне зависимости от того, является ли взаимосвязь между различными генами, отвечающими за склонность к гипертонии, дислипидемии, диабету / непереносимости глюкозы, ожирению и ССЗ и образом жизни кандидатов, одинаково прочной и зависит ли она от одних и тех же или различных аллелей у разных народов. Для того чтобы исследовать взаимосвязь между генами и окружающей средой, в настоящее

время нам требуется лишь финансирование для полномасштабного сбора и хранения ДНК-данных. Этому есть ряд причин. Во-первых, весьма вероятно, что модели неравновесного сцепления как в генах кандидатов, так и во всем человеческом геноме всех основных этнических групп на планете будут гораздо лучше изучены в течение последующих 3-5 лет, чем сейчас (например, в настоящее время в исследовании INTERHEART планируется генетический анализ хранящихся ДНК-данных 11 000 пациентов с инфарктом миокарда и также 11 000 людей из контрольной группы), что в будущем позволит проводить генетический анализ с меньшими затратами^{38,39}. Во-вторых, подходы к проведению генетических анализов (например, гаплотипный анализ), а также расшифровка всего генома постоянно совершенствуются и будут, скорее всего, гораздо менее затратными через 5 лет. В-третьих, пройдет несколько лет, прежде чем в исследовании PURE появятся цифровые данные по случаям заболеваемости ССЗ, достаточные для проведения надежного генетического анализа на основе метода случай-контроль. Таким образом, создание банка ДНК-данных людей, проживающих в различных регионах, и накопление информации о среде их обитания позволит нам выработать эффективный подход к изучению взаимосвязи генов и окружающей среды.

4.0. Обоснование для включения в исследование городское и сельское население

Несмотря на то, что достаточно много было проведено эпидемиологических исследований по вопросам случайных факторов риска возникновения ССЗ в западных странах, указанные исследования имеют серьезные ограничения. **Во-первых**, изучение происходит в странах в момент пикового скачка ССЗ либо после него, вследствие чего невозможно получить прямое объяснение того, каким образом социальный переход связан с поведенческими изменениями и развитием эпидемии ССЗ. Таким образом, несмотря на то, что социальные перемены, скорее всего, играют большую роль в эпидемии ожирения, сахарного диабета и ССЗ, достаточно сложно провести надежное исследование только у населения СВУД, (в связи с тем, что очень мало пациентов не будут подвержены факторам риска; например, в исследовании INTERHEART, проведенном в основном в отношении городского населения, менее 1% испытуемых не подвергались воздействию факторов риска). Данное ограничение можно устранить путем дополнительного исследования контраста между городским и сельским населением в ССУД, СНУД (ситуация в сельских районах в СНУД будет, по-видимому, напоминать ситуацию со случайными факторами риска в начале 1900 годов в западных странах, когда ССЗ были достаточно редким явлением, ситуация в городах ССУД или СНУД будет напоминать ситуацию в западных странах в 1950-х и 1960-х годах) и в СВУД; а также в указанных районах на протяжении некоторого времени. **Во-вторых**, исследования в СВУД включают, как правило, гомогенные слои населения, то есть распределение факторов риска будет, скорее всего, «аномальным». Например, потребление жиров, ИМТ, холестерин ЛПНП и артериальное давление в среднем **умеренно** выше у населения западных стран по сравнению с городским населением во многих ССУД и СНУД, где, в свою очередь, данные показатели **намного** выше, чем у сельского населения этих же стран. Таким образом, в исследованиях, посвященных СВУД, не наберется достаточного количества испытуемых с «желаемым» уровнем потребления жиров, ИМТ, липидов или артериального давления, и «контрастные значения» будут ограничены, что, в свою очередь, приведет к уменьшению статистической мощности. **В-третьих**, демонстрация значимости различных факторов для разных популяций, но на разных уровнях подверженности данным факторам позволяет как повторить исследование внутри региона, так и подтвердить его результаты за его пределами. Эти факторы указывают на то, что данное исследование является предпочтительным для понимания эпидемиологии диабета, ожирения и ССЗ.

5.0. Предыдущие исследования

В исследовании INTERHEART была использована модель случай-контроль в соответствии со стандартными методами, в проекте приняли участие 27 500 испытуемых из 52 стран мира и каждого населенного континента земного шара⁸. Исследование включало 6 323 китайца, 4 758 представителей Южной Африки, 1 945 жителей других азиатских стран, 2 795 арабов, 2 985 жителей Южной Америки, 7 052 представителей европеоидной расы, 526 негров Африки и 649 цветных жителей Африки. Исследование показало, что взаимосвязь факторов риска и инфаркта миокарда одинакова во всех частях мира и во всех этнических группах; 54% ПАР при остром инфаркте миокарда может быть отнесено на счет аномального количества липидов (апоВ/апоА-1), 37% на счет курения, 12% случаев возникают из-за диабета, 25% из-за недостаточной физической активности и 29% из-за психосоциальных факторов. После совместной корректировки на счет указанных простых факторов было отнесено более 90% риска заболеваемости острым инфарктом миокарда по всему миру и в большинстве регионов мира. Исследование INTERHEART также продемонстрировало градуированную взаимосвязь между факторами риска (липидами, употреблением табачных изделий и абдоминальным ожирением) и возникновением инфаркта миокарда. Данные сведения указывают на то, что внесение значительных изменений в данные факторы риска по всему миру может стать причиной серьезного (напр., более чем на 50%) сокращения процента возникновения преждевременных ССЗ. Однако было бы непрактично и достаточно затратно снижать уровни данных факторов риска посредством отдельных фармакологических мер или изменения некоторых аспектов образа жизни. Стратегия, направленная лишь на «лица, подверженные факторам риска», скорее всего, также не возымеет эффекта в связи с тем, что она не охватит большое количество населения, подверженного факторам риска в «средней» степени, в то время как между факторами риска и возникновением ССЗ существует градуированная взаимосвязь. Таким образом, наше будущее исследование направлено на определение факторов, влияющих на население в целом и приводящих к развитию известных факторов риска, благодаря чему возможно будет повлиять на их распределение в обществе посредством соответствующих социальных мероприятий (первичная профилактика). Сочетание «лечения» «больных пациентов», подверженных «повышенным» факторам риска (в отношении которых проводились и проводятся экспериментальные исследования), и профилактики развития «больного общества» (в отношении которого собрано недостаточно данных для разработки стратегии, основанной на доказательной базе), является, вероятнее всего, наиболее сбалансированной, эффективной и продуктивной стратегией, способной устранить мировую эпидемию ожирения, сахарного диабета и ССЗ. 9 факторов риска по исследованию INTERHEART, на основании которых можно предсказать более 90% ПАР в отношении ССЗ, могут использоваться в качестве «критериев» анализа взаимосвязи социальных факторов как у всего населения в целом, так и у отдельных его представителей. Кроме того, оценка относительного влияния поведенческих моделей индивидуума и общественных факторов сможет дать нам сведения, необходимые для разработки превентивных стратегий, которые будут учитывать особенности как общества в целом, так и отдельных индивидуумов. Из всех 9 факторов риска алкоголь получил наименьшее значение ПАР, при этом поощрение употребления алкоголя является спорным моментом. Кроме того, некоторые аспекты психосоциальных факторов требуют проспективного подтверждения. Таким образом, мы будем рассматривать изменения в 8 факторах риска (курение, употребление фруктов и овощей, физическая активность, липиды, повышенное артериальное давление и уровень глюкозы в крови, а также психосоциальный коэффициент, основанный на жизненной ситуации и депрессии, т. е. все факторы, рассматриваемые в исследовании INTERHEART) как в качестве критериев эффективности воздействия социальных факторов, влияющих на изменение состояния здоровья, так и в качестве промежуточной ступени, ведущей к

возникновению ССЗ. (Необходимо учитывать, что результаты INTERHEART получены вследствие изучения многочисленных этнических групп и включают в себя различные факторы риска, которые не были учтены в количественных результатах более ранних исследований, например в исследовании Framingham.

6.0 Основные цели исследования

1). Оценить относительное воздействие социальных факторов [в соответствии с оценкой каждой из 4 областей, представляющих интерес для исследования (искусственная среда, питание, политика, психосоциальные/ социоэкономические факторы и употребление табака)] на образ жизни отдельных людей (рацион, физическая активность), а также на уровни факторов риска (количественные результаты исследования INTERHEART) в отношении ожирения, сахарного диабета и ССЗ (компонент, затрагивающий различные области). **2).** Определить, влияют ли с течением времени социальные перемены в указанных выше четырех областях на поведенческие стратегии и уровни факторов риска. Вероятнее всего, с течением времени сельские и городские сообщества претерпят характерные изменения (виды занятости, транспорт, рацион, жизненные позиции, психосоциальные факторы и искусственная среда), что будет способствовать адаптационному и дезадаптационному поведению (группа людей и повторный перекрестный компонент). Соотнесение данных социальных перемен с изменением в количестве людей, страдающих ожирением и подверженных факторам риска в сообществе, предоставит нам более существенные доказательства причинно-следственной связи.

7.0 Этапы и их краткое описание, сроки

В Кемеровской области будут выбраны сообщества, для отслеживания изменений в окружающей среде, влиянии общества на образ жизни, факторах риска и ССЗ, используя метод периодического сбора данных. В исследовании примут участие 3200 человек. Данное исследование будет проводиться в четыре этапа:

- I. Подготовительный
- II. Привлечение участников
- III. Оценка заболеваемости/смертности (период наблюдения)
- IV. Оценка статуса выживаемости и работа с данными ИРК.

7.1. Подготовительный этап: в течение данного этапа все аспекты протокола будут адаптированы для городов Кемеровской области (в качестве дополнения к общим принципам); разработаны документация научно-исследовательской программы, индивидуальная регистрационная карта (ИРК) и руководство по ее заполнению, разработка информированного согласия. Будет проведена верификация/одобрение всей документации руководством. Будет сформирована команда исследователей, проведены завершающее обучение и стандартизация методов; будет проведена закупка необходимого оборудования и расходных материалов, тиражирование анкет, информированных согласий, информационных писем, проведена работа с населением, органами власти территорий подготовлена информация для СМИ.

7.1. Этап привлечения участников: к участию будут приглашены не менее 3200 человек. Будет проведена оценка инфраструктуры, окружающей среды и пр. По завершению этапа – будут определены общие социальные факторы по всем изучаемым областям, и оценена вероятность вычисления интегрированного коэффициента изменения состояния здоровья с выяснением, превосходит ли данный коэффициент каждый отдельный компонент. Будет проведено медицинское обследование отобранных людей (ЭКГ, спирометрия, антропометрия - рост, вес, объем талии, бедра, плеча, динамометрия; из анализов: глюкоза плазмы, общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛНВП;

креатинин, К, НА мочи) Соответственно полученным результатам будет начато формирование базы данных.

7.2. Этап наблюдения (оценка заболеваемости/смертности): планируется проводить контрольные обследования участников в течение трех лет с целью документирования клинических событий (компонент группы). Будет отредактирован протокол по результатам второго этапа, при необходимости - обучение интервьюеров и исследователей.

Для случайной выборки из всех участников (35-70 лет) каждого сообщества (в среднем 20%, показатель в каждом сообществе варьируется в зависимости от его размера) будут собраны дополнительные данные по их рациону, физической активности, анализу крови натощак и ЭКГ с целью корректировки коэффициента риска в исследовании INTERHEART. В указанные периоды параметры уровня сообщества, отражающие основные социальные интересы, также будут документироваться.

Будет сформирована база данных и начата ее статистическая обработка.

7.3. Оценка статуса выживаемости и работа с данными ИРК: Планируется проводить контрольные обследования участников в течение трех лет с целью документирования клинических событий (компонент группы) для оценки статуса выживаемости и смертности. Вновь полученные данные будут внесены в базу и статистически обработаны.

8.0. Выбор сообществ, семей и индивидуумов, методов исследования

8.1. Стратегия заключается в выборе сообществ и отдельных лиц, ведущих различные образы жизни. Выбранные для участия в исследовании районы города Кемерово, Новокузнецк и сельские поселения Кемеровской области, их количество, отражают баланс между большим количеством сообществ с существенным социальным расслоением находящихся в сходных социальных и экономических условиях. Планируется отобрать несколько сообществ в районе, а также 3-5 деревень или населенных пунктов сельского типа. Не существует универсального определения того, что именно считается городской местностью, а что сельской, как было отмечено в обзоре Национальной Академии наук⁴⁰. Однако в данном исследовании приняты существующие на текущий момент специфичные для России разграничения и учтены дополнительные факторы плотности населения городов Кемеровской области, а также удаленности сельских поселений. Данное исследование не рассматривает «городские» и «сельские» сообщества как нечто противоположное друг другу. Данные типы населенных пунктов имеют множество разных характеристик. Кемеровская область – высокоурбанизированный регион (85% городского населения), с высокой плотностью населения хорошей инфраструктурой и транспортными коммуникациями с соседними областями Западной Сибири (Новосибирск, Томск). Кемеровская область – это центр с развитой угольной, металлургической и химической промышленностью. Имеет специфические природно-климатические условия (антициклонный характер погоды, длительная зима с низкими температурами). Город Кемерово и Новокузнецк – это административные центры Кемеровской области, с численностью населения около 500 тысяч человек, с развитой инфраструктурой. Кемеровский и Новокузнецкий районы – наиболее типичные сельские поселения для кемеровской области. В выборку войдет городское (2400 человек) и сельское (1600 человек) население в возрасте от 35-70 лет. При отклике 80% количество выборки должно будет составлять 3200 человек. Определение сообществ и размера выборки основывается как на «репрезентативности», так и на возможности проводить длительное наблюдение за участниками. После того, как сообщество будет выбрано, будут использованы общие и стандартизированные подходы к регистрации семей, идентификации отдельных участников, их привлечению в проект и сбору соответствующих данных.

Со всеми отобранными семьями в пределах одного сообщества будут осуществляться попытки установить контакт (не менее трех попыток). В случае, если семья откажется принять участие в исследовании на всем его протяжении, мы запишем их демографические данные, присутствующие в их жизни факторы риска и историю ССЗ. Указанные сведения помогут нам при дальнейшей оценке того, существует ли очевидная систематическая ошибка отбора. После определения семей, подпадающих под критерии исследования, все жители будут зарегистрированы, а данные будут записаны в опросный лист. Все лица в возрасте от 35 до 70 лет будут приглашены для участия в исследовании, после чего, каждый желающий должен будет подписать информированное согласие перед тем, как его окончательно включат в проект. Лиц, которые откажутся принять участие, попросят заполнить короткую форму-отказ.

8.2. Сбор данных происходит на трех уровнях (сообщество, семья и индивидуум). Указанные уровни включают в себя 4 социальных детерминанты (искусственная среда, рацион, употребление табачных изделий, социоэкономические/психосоциальные детерминанты) (Таблица 2). Данные, собираемые на уровне региона, будут получены с использованием отчетов Росстат, Кемеровостат, Кемеровского областного медицинского информационно-аналитического центра (КОМИАЦ), Всеобщей переписи населения и отчетов органов управления Кемеровской области. Они будут собраны на начальном этапе, после чего будут собираться повторно каждые три года. Данные, собираемые на уровне сообщества, будут представлять собой совокупность данных уровня индивидуума в отношении некоторых детерминант (например, восприятие искусственной среды и социальный капитал) и сведений местного характера о дорожном движении и зонировании, стоимости продуктов питания и их доступности, рекламе табачных изделий и т. д. Информация на уровне семьи будет собираться с использованием данных из переписи семей, где указана демографическая информация (например: количество человек в семье, соотношение полов, количество детей и других родственников), употребление табака, средний уровень образования и заболеваемости у всех членов семьи. Анкета с данными о семье содержит сведения о структуре дома, бытовых условиях, доступе к воде и санитарных условиях. Все лица, давшие согласие на участие и соответствующие критериям отбора, должны будут предоставить детализированную информацию относительно образа жизни, уровня физической активности согласно критериям Анкеты о международном уровне физической активности (IPAQ) и NEWs (оценка пешей ходьбы в зависимости от условий местности), заполненную анкету о пищевых привычках, сведения о личном и пассивном употреблении табака, социоэкономических факторах, включая заработную плату, образовании и психологических факторах, таких как социальный капитал, отношение к жизни и убеждения, а также о 9 факторах риска по INTERHEART. Выполняются антропометрические измерения, артериального давления и ЧСС, динамометрия, берутся анализы мочи и крови; проводится спирометрия и ЭКГ. Будут получены следующие лабораторные данные: глюкоза плазмы крови, холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, креатинин, натрий и калий в моче. Указанные методы были разработаны, стандартизированы и протестированы на более 20 000 человек из 10 стран мира. Все медицинские осмотры и анализы будут проводиться на базе медицинской организации с использованием стандартных методик, стандартизованных лабораторий, стандартизованного оборудования. Опрос населения будет проведен по стандартным анкетам, адаптированным для России (Таблица 3; Приложение к данному протоколу)

8.3 Оценка искусственной среды (Таблица 2): искусственная среда включает в себя все здания, пространства и продукты, созданные или измененные людьми, то есть здания (дома, школы, офисы); землепользование (промышленное и жилое); общественные ресурсы (парки, музеи); правила зонирования и транспортную систему. Восприятие искусственной среды будет оцениваться при помощи NEWs (оценки пешей ходьбы в зависимости от условий местности)²⁵. Данная методика была разработана для оценки

восприятия того, насколько хорошо жилой район приспособлен для ходьбы пешком и физической активности. Методика основана на анализе следующих показателей: плотность населения, земли различного назначения, доступность услуг, эстетичность оформления района, степень безопасности дорожного движения, криминальная обстановка и удовлетворенность районом в целом. Была определена ретестовая надежность анкеты, валидность критериев, а также достоверность определения уровня физической активности в соответствии с измерениями акселерометра и в соответствии с антропометрическими данными^{25,41}. Данные каждой анкеты могут использоваться в качестве независимых переменных или баллов, по которым будет производиться подсчет в отношении каждого показателя. Указанные показатели совместно анализируются для определения уровня ходьбы пешком в отдельном сообществе. Затем производится сбор информации о поведенческих привычках на работе, в свободное время и при пассивном времяпрепровождении с помощью методики IPAQ, которая представляет собой анкету для оценки физической активности, прошедшую валидацию в разных странах. Будут использованы географические информационные системы (ГИС) для объективной оценки искусственной среды в тех районах, где системы ГИС имеются в наличии.

8.4 Оценка питания (Таблицы 2).

Оценка рациона - это комплексный процесс, сочетающий в себе приемы различных существующих методик и дающий возможность сопоставить данные международного уровня. Для того, чтобы оценить пищевой рацион, мы планируем собрать информацию на уровне сообщества, семьи и индивидуума. Анкета о частоте потребления продуктов питания будет использоваться с целью получения информации о потреблении макро и микроэлементов. Будут использованы существующие FFQ (опросники частоты потребления различных продуктов. Главная международная база данных по питательным веществам, созданная в Институте исследования здоровья населения, будет использоваться для анализа данных FFQ. Структура питания будет проанализирована с использованием информации FFQ при помощи методик, разработанных Ху и др⁴². В отчетах уровня семьи также будет описана структура питания с указанием процента семейного дохода, ежемесячно уходящего на покупку продуктов питания. Данный подход основан на проекте DAFNE, проведенном за счет средств Европейского Союза⁴³. В данном проекте использовалась информация о семейном бюджете с целью оценить доступность продуктов питания по всей Европе. Накопленный опыт позволил разработать инструменты, способные фиксировать потребление пищи дома и за его пределами, а также оценивать запасы продуктов питания. Кроме того, мы спросим главу каждой семьи о его или ее восприятии того, насколько стоимость и доступность выбранных продуктов питания влияют на семейные решения об их приобретении или отказе от них. В список будут включены следующие продукты: фрукты, овощи, фасоль, чечевица, масло для приготовления пищи, безалкогольные напитки, мясо, рыба, птица, яйца. Степень влияния будет оцениваться по обычной шкале, после чего будет произведен подсчет результатов. На уровне сообщества также будут собраны данные по относительной стоимости продуктов питания и их доступности, времени пути и расстоянию до ближайшего магазина.

8.5. Оценка переменных, имеющих отношение к употреблению табака (Таблица 2).

На уровне индивидуума мы планируем получить информацию об активном и пассивном курении, используя стандартные опросные листы. На уровне семьи мы подсчитаем количество человек в семье, являющихся активными и пассивными курильщиками. На уровне сообщества мы соберем информацию о политике государства в отношении табачных изделий (законы о запрете курения, рекламе и маркетинге, упаковке и маркировке табачных изделий, предупредительных надписях о вреде здоровью, степень применимости данных законов, налоговая и другая информация, которая позволит рассчитать балл, имеющий отношение к запрету на рекламирование табака (ADR), что является международной системой оценки в данной области), об отношении общества

(культурные особенности) к употреблению табака, о его стоимости, о степени соблюдения Рамочной конвенции по борьбе с употреблением табачных изделий, а также о связанных с табаком предупреждений относительно вреда здоровью. Все указанные факторы будут соотнесены со степенью употребления табачных изделий, как в начале исследования, так и по истечении 6 лет. Было доказано, что эти меры позволяют достаточно точно предсказать степень употребления табака в будущем.

8.6. Оценка социоэкономических и психосоциальных детерминант (Таблица 2).

В основные области исследования включены следующие факторы: оценка дохода, занятость и профессии на уровне индивидуума; имущество семьи, на уровне сообщества – данные о грамотности населения, составе рабочей силы и имущественном расслоении. Психосоциальные факторы, оцениваемые на уровне личности, включают в себя: уровень стресса, ролевое напряжение и социальный капитал (доверие), структуру семьи, социальные связи, членство в общественном клубе, уровень доверия и волонтерство. Депрессия⁴⁷, а также воспринимаемый уровень контроля дома и на работе⁴⁸, два фактора, которые мировые исследования²⁶ относят к основным аспектам возникновения ССЗ, также будут оценены. Оценочные факторы на индивидуальном уровне, будут сгруппированы по сообществам для определения их характеристик. Гендерный аспект психосоциальных факторов также подвергнется оценке специалистов.

8.7. Передача данных и проверки. Все данные на местном уровне будут заноситься в компьютерную систему с особой базой данных, которая прошла проверку. Качество будет проверяться ответственным исследователем и координаторами по областям исследования.

8.8. Стандартизация сбора данных. Все данные собираются обученным персоналом, с использованием стандартизированных протоколов. Ключевые сотрудники (основной исследователь, координаторы по областям) будут присутствовать на первом обучающем мероприятии в регионе. Затем они будут проводить обучение других сотрудников, привлеченных к исследованию и осуществлять контроль за качеством их работы, проводить периодическое тестирование и при необходимости - повторные обучения. Все сотрудники ежемесячно собираются в НИИ КПССЗ для обзора достигнутого прогресса и оценки качества полученных данных.

8.9. Наблюдение. Исключив из исследования семьи, которые планируют переезд в течение последующих пяти лет, а также людей < 35 лет, также склонных к перемене места жительства, мы прогнозируем получить высокие значения в отношении доли пациентов, оставшихся под наблюдением. Наблюдение за участниками проводится медицинскими работниками. Каждую семью будут посещать раз в три года. Смертельные случаи будут регистрироваться, а их причины будут подтверждаться посредством опроса членов семьи и очевидцев об обстоятельствах смерти⁴⁹. Клинические проявления заболевания будут оцениваться посредством изучения случаев госпитализации, новых диагнозов и методов лечения, исследований и хирургических процедур. Указанные мероприятия будут оцениваться посредством стандартных определений и без указания места жительства участника исследования. Вес, индекс талия-бедро и артериальное давление также будут измеряться у каждого пациента раз в 3 года. По истечении трехлетнего срока у случайно отобранных пациентов (например, у 20% всех участников проекта, но в зависимости от размера всего населения в каждом населенном пункте, будем проводить периодические «репрезентативные» срезы текущего состояния). Мы проведем оценку воздействия ключевых факторов риска, а также возьмем образец крови объемом 5 мл. Все указанные мероприятия дадут нам возможность провести объективную оценку изменения факторов риска на уровне сообщества. Кроме того, в это время будут собираться данные на уровне сообщества, характеризующие 4 основные социальные области.

8.10. План проведения статистического анализа: При получении первичных результатов исследования рассматриваемые показатели распространенности социальных, поведенческих, психологических предикторов и факторов риска, а также ожирения, сахарного диабета и ССЗ будут статистически обработаны методами описательной

статистики. Количественные показатели в виде среднего значения (медианы) и стандартного отклонения (квартилей), качественные – частотами. Кроме того, будет проведена оценка соответствия фактического распределения всех показателей нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия количественных показателей в сравниваемых группах будет проводиться с учетом соответствия фактического распределения нормальному. При нормальном распределении показателя будут использоваться параметрические критерии сравнения – t-критерий Стьюдента для 2-х групп сравнения, дисперсионный анализ для 3-х и более групп сравнения (с последующим апостериорным сравнением). При несоответствии фактического распределения нормальному будут использоваться непараметрические критерии – критерий Манна-Уитни для 2-х групп сравнения, критерий Крускала-Уоллиса для 3-х групп и более (с последующим апостериорным сравнением). При оценке различий количественных показателей в связанных выборках, то есть, при проспективной оценке динамики показателей будут использоваться параметрический t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический критерий Вилкоксона при несоответствии фактического распределения нормальному. Различия качественных показателей будут оцениваться с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. При количестве наблюдений в сравниваемых подгруппах менее 10 Хи-квадрат будет использоваться с поправкой Йетса. При несоответствии сравниваемых выборок по половозрастной структуре, а также по структуре других модификаторов эффекта, будет проводиться прямая стандартизация качественных показателей со значениями веса на основании распределения модифицирующих факторов во всей исследуемой выборке. Для оценки влияния группы факторов на исследуемый количественный показатель, а также для устранения возможного модифицирующего влияния будет использоваться линейный регрессионный анализ. При аналогичном анализе качественных показателей будет использоваться лог-регрессионный анализ. В целях группировки исследуемых показателей, классификационного, а также построения многоуровневых моделей прогнозирования с иерархической структурой в отношении индивидуального уровня, уровня семьи и социально-экономических групп будут использоваться многомерные методы статистической обработки: кластерный анализ, деревья классификации, факторный анализ. Критическим уровнем статистической значимости будет приниматься 0,05.

9.0 Важность исследования

Данное исследование продолжает путь, начатый несколькими предыдущими эпидемиологическими исследованиями (например, исследование PURE, исследование Семи стран⁵⁷, исследование INTER-SALT⁵⁸, исследование INTERHEART⁸, исследование NI-HON-SAN⁵⁹, исследование CINDI⁶⁰, исследование CARMEN⁶¹, исследование MONICA⁶²) которые позволили получить достаточно подробные результаты. Однако еще никто не изучал напрямую воздействие социальных факторов на образ жизни и его влияние на генетические факторы. Таким образом, исследование значительно расширит имеющиеся представления путем изучения сложных отношений между социальными факторами и индивидуальным образом жизни, а также их возможное влияние на гены (для чего будет разработано отдельное предложение), результатом чего становится развитие факторов риска и ССЗ.

Это исследование позволит получить новые важные сведения о причинах основных болезней, поскольку ожирение, диабет и ССЗ распространены во всем мире. Его масштаб, объем (изучение как общественных, так и индивидуальных факторов) и включение индивидуумов из различных типов поселений позволит выделить действительно универсальные факторы риска, а также, что еще более важно, их зависящие от обстоятельств вариации и их влияние на ССЗ, благодаря чему будут

сняты ограничения, неизбежно возникающие при исследовании более гомогенных групп. Исследование является инновационным, поскольку впервые в центр внимания исследователей попадают социальные изменения, их влияние на индивидуальный образ жизни и биологические маркеры. Новые ценные сведения, полученные в ходе исследования, могут быть использованы правительствами и международными организациями для разработки политики, которую легко применять и которая позволит уменьшить негативное воздействие быстрых социальных перемен на состояние здоровья людей, благодаря чему станет возможной разработка имеющих доказательную базу мер воздействия на общество. В научном аспекте результаты исследования в ближайшие десятилетия станут значительным вкладом в дело изучения взаимного влияния социальных, семейных, индивидуальных и генетических детерминант заболеваний, что отразится на профилактике ССЗ в России и во всем мире.

Таблица 2: Компоненты, измеряемые на уровне региона, сообщества, семьи и индивидуума (данные по некоторым сообществам будут взяты из существующих баз данных)

Социальные детерминанты	Компоненты, измеряемые на уровне региона	Компоненты, измеряемые на уровне сообщества	Компоненты, измеряемые на уровне семьи	Компоненты, измеряемые на уровне индивидуума	Факторы риска развития ССЗ
Искусственная среда	Плотность населения ^a Владение автомобилем ^a Степень урбанизации ^a Расходы правительства на дороги и транспорт ^a Данные ГИС ^b	ГИС в некоторых населенных пунктах ^b Политика (законы, регулирующие зонирование, скорость движения транспортных средств и т.д.) Общий показатель NEWS для сообщества ^c	Восприятие искусственной среды на основе NEWS ^c	Восприятие искусственной среды на основе NEWS ^c Полезная физическая активность в метаболических эквивалентах ^d	Физическая активность Индекс массы тела Абдоминальное ожирение Липиды Кровяное давление Глюкоза
Рацион питания/ Политика питания	Субсидии / налоги на определенные продукты питания ^e Годовой объем потребления основных продуктов питания ^e Продовольственные ресурсы, доступные для потребления, на душу населения (калории, фрукты и овощи по годам и странам) ^f	Относительная стоимость продуктов питания и доступность базовых продуктов ^g Стоимость/доступность алкоголя ^g	Структура питания ^h Процент дохода семьи, уходящий на питание в месяц ⁱ	Структура питания в соответствии с опросником частоты потребления различных пищевых продуктов по странам ^h	Индекс массы тела Абдоминальное ожирение Липиды
Употребление табака	Национальная политика по контролю употребления табака ^j Соответствие положениям Рамочной конвенции по борьбе с употреблением табачных изделий ^k Балл, имеющий отношение к запрету на рекламирование табака ^l Распространенность курения на национальном	Цены на табак и его доступность ⁿ Соблюдение и применение Рамочной конвенции по борьбе с употреблением табачных изделий и национальной политики связанной с оборотом табачных изделий ^o Целевые программы по повышению уровня знаний ^p	Количество употребляющих табачные изделия на семью ⁱ	Пассивное употребление табака ^q Стоимость табачной продукции в процентах от ежедневного дохода ^q	Употребление табака Индекс массы тела

	уровне ^m	Альтернативные формы программ по контролю над оборотом табачных изделий ^p			
Социоэкономические	Грамотность ^r Занятость ^r Состав занятого населения ^r ВВП ^r Имущественное расслоение ^r Государственные расходы (например, на здравоохранение) ^r Объединение в союзы ^r	Совокупный индекс имущества ^s	Индекс имущества ^s Доход на семью ⁱ Принципы принятия экономических решений ⁱ	Занятость ^t Уровень образования ^t Профессия ^t Семейное положение ^t	Поведение, связанное с образом жизни: рацион, физическая активность, депрессия Воспринимаемый уровень стресса Кровяное давление Употребление табачных изделий
Психосоциальные	Социальное доверие ^u Этнический состав населения ^v Уровень демократии в правительстве ^{a,z} Культурные нормы (например, гендерные роли) ^{w,u}	Совокупный социальный капитал, измеряемый на уровне индивидуума ^x	Структура семьи ⁱ Соотношение полов по семьям ⁱ Принятие решений / Независимость женщин ⁱ	Социальный капитал ^x Воспринимаемый уровень стресса ^y Ролевое напряжение ^y	Депрессия Локус контроля Кровяное давление Режимы питания и двигательной активности

^a Плотность населения, владение автомобилем, степень урбанизации, правительственные расходы на дороги и транспорт, уровень демократии в правительстве, количество женщин в федеральном правительстве: База данных всемирного банка: www.worldbank.org

^b Данные ГИС и данные переписи по сообществам и странам: сбор сведений в соответствующих странах и сообществах будет проводиться под руководством доктора Даниэля Родригеса

^c Оценка восприятия искусственной среды на основе NEWS, оценки пешей ходьбы в зависимости от условий местности

^d Физическая активность на рабочем месте и во время отдыха, в том числе при пассивном времяпрепровождении, на основе IPAQ, анкеты для оценки физической активности

^e Субсидии/налоги на определенные продукты питания: данные по основным продуктам питания собираются по странам; годовой объем потребления основных продуктов питания - на основе продовольственных и сельскохозяйственных балансовых отчетов ⁴⁶

^f Продовольственные ресурсы, доступные для потребления, на душу населения (калории, фрукты и овощи по годам и странам): данные Продовольственной и сельскохозяйственной организации, <http://faostat.fao.org/faostat/collections/nutrition>

^g Относительная стоимость продуктов питания и доступность базовых продуктов: на основании проекта DAFNE ⁴³ и мероприятий по продуктовой безопасности Департамента сельского хозяйства США ^{44,45}

^h Структура питания в соответствии с опросником частоты потребления различных пищевых продуктов по странам и методиками определения структуры питания, разработанными Ху и др. ⁴²

ⁱ Процент дохода семьи, уходящий на питание в месяц, количество использующих табак на семью, доход на семью, принципы принятия экономических решений, структура семьи, соотношение полов по семьям, роль женщин в принятии решений, автономность женщин: по результатам ответов на прямые вопросы в анкете с данными по семье

^j Обзор политики правительства: <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/en/>

^k Рамочная конвенция по борьбе с употреблением табачных изделий Всемирной организации здравоохранения

^l Имеющие отношение к запрету на рекламирование табака баллы от 1 до 10, выставляемые ежегодно каждой стране, в соответствии с (Логесен М., Миндс К. Ограничения на рекламу табака, стоимость, доход и употребление табака в странах ОЭСР, 1960-1986. Британский журнал по вопросам зависимости, 1991 г., №86, стр. 1343-1354).

^m Распространенность курения на национальном уровне: наиболее свежие данные из переписи населения по странам или исследований в области здравоохранения

ⁿ Стоимость и доступность табачных продуктов

^o Соблюдение и применение Рамочной конвенции по борьбе с употреблением табачных изделий и национальной политики связанной с оборотом табачных изделий: Всемирная организация здравоохранения

^p Целевые программы по повышению уровня знаний, программы по поиску альтернативных форм употребления табака: собираются на уровне сообщества на основании данных переписи населения

- ^q Анамнез курения, тип и количество используемых табачных изделий, пассивное употребление табака, процент дохода, уходящий на табачные изделия: по данным личных анкет
- ^r Грамотность: Институт статистики ЮНЕСКО <http://www.uis.unesco.org/ev.php>; Занятость и состав занятого населения: по наиболее свежим данным из переписи населения по странам или исследований в области здравоохранения; имущественное расслоение: www.globalpolicy.org/soccon/inequal/indexinq.htm; ВВП: Статистика Всемирного банка: www.worldbank.org/. Международная организация труда: <http://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/portal/topics.htm>
- ^s Индекс имущества семьи на основании исследований по демографии и здоровью семьи: <http://www.measuredhs.com/sitemap.cfm>
- ^t Доход, занятость, профессия: на основании личных анкет
- ^u Всемирный обзор ценностей: <http://www.worldvaluessurvey.org/services/index.html>
- ^v Этнический состав: национальная статистика или данные исследований
- ^w Роль женщин в принятии решений, права и независимость женщин: исследования по демографии и здоровью семьи: <http://www.measuredhs.com/sitemap.cfm>
- ^x Социальный капитал измеряется на основе доверия, гражданской активности и участия в делах общества: (Предварительный рабочий отчет по социальному капиталу №1, Всемирный банк, апрель 1998 г.: <http://www1.worldbank.org/prem/poverty/scapital/SChowmeas1.htm>)
- ^y Данные по воспринимаемому уровню стресса и ролевому напряжению взяты из опроса по описанию значимых событий жизни и шкалы воспринимаемого стресса: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi, и стокгольмской шкалы стресса в супружеской жизни: Орт-Гомер, KJAMA, 2000 г.
- ^z организация Freedom House: <http://www.freedomhouse.org/ratings/index.htm>

Примечание: Данные для национального и местного уровней будут собраны из стандартизированных источников студентами магистратуры в первый год проекта и будут обновляться каждые 3 года.

Примечание: Использование стандартизированных базовых вопросов позволяет проводить сравнение данных из разных стран

Условные обозначения: ГИС: Географическая информационная система, РКБТ: Рамочная конвенция по борьбе с употреблением табачных изделий Всемирной организации здравоохранения, ВВП: Валовой внутренний продукт

Таблица 3: Уровни сбора данных и вопросы, затронутые при поголовной переписи

Уровень сбора данных	Анкета	Затронутые вопросы
Сообщество	Для сельской местности Для городской местности	• Доступ к крупным дорогам • Сообщение с городскими центрами • Наличие школ/лечебных учреждений/различных типов магазинов • Электрификация/источники воды/доступ к телевидению
Сообщество/ Семья	Для описания переходных характеристик	• Характеристики искусственной среды: 1) Восприятие 2) Объективные данные согласно ГИС или геокартам (подысследование, будет проведено) • Ценовая доступность базовых продуктов питания • Законодательные акты, посвященные питанию и употреблению табака, и их применение • Социальный капитал
Семья	Перепись семей	• Перепись всех членов семьи • Основные демографические показатели и распространенность заболеваний
Семья	Семейная анкета	• Структура дома • Доход семьи/расходы на еду • Имущество семьи • Коэффициент демографической нагрузки • Отношения в семье • Сельское хозяйство
Индивидуум	Анкета для взрослых	• Социально-экономическое положение (образование, профессия, доход) • Социальная поддержка (членство в группах, сеть друзей, структура семьи) • Употребление табака и алкоголя • Анамнез и принимаемые лекарственные препараты • Анамнез семьи • Особые вопросы для разных полов • Стресс и локус контроля • Антропометрия (рост, вес, окружность талии и бедер, окружность средней трети плеча и голени, толщина кожной складки над трехглавой мышцей и голенью) • Спирометрия (ОФВ1, ФЖЕЛ, ПСВ) • Кровяное давление, ЧСС, ЭКГ • Образцы крови и мочи
Индивидуум	Анкета по физической активности	• Подробная оценка энергозатрат на работу, домашние дела, отдых и развлечения (результат в метаболических эквивалентах)
Индивидуум	Полуколичественный опросник по частоте потребления основных пищевых продуктов	• Продукты, характерные для определенной культуры • Очищенные углеводы • Витаминные добавки

Таблица 4: Рекомендации и подходы для привлечения к исследованию сообществ и индивидуумов (Выбраны страны с низким, высоким и средним уровнем дохода из каждого региона мира)

	Городская местность	Сельская местность
1) Определение	Национальное определение городской местности.	Национальное определение сельской местности + определение ОЭСР, менее 150 человек на квадратный километр.
2) Местонахождение	Города	В дополнение к приведенному выше определению, сельские населенные пункты должны быть значительно удалены (расстояние более 50 км или отсутствие доступа к транспорту) от городских центров. Примечание: большинство сельских населенных пунктов удалены на 100 км и более от городских центров.
3) Помощь в организации	Крупные предприятия (государственные и частные), страховые компании, клубы, религиозные организации, благополучные и неблагополучные районы, районы, закрепленные за определенными клиниками или больницами.	Местные представители власти, священники, старейшины общин, руководители больниц или клиник, руководители населенных пунктов или местные политики.
4) Основа выборки:	Микрорайоны, обслуживаемые клиниками, списки застрахованных и сотрудников, данные переписи населения в районах и т.д.	Все деревни, находящиеся в 45 минутах езды от медицинского центра или соответствующего учреждения (чтобы анализ крови мог быть обработан в течение 2 часов).
а) Возможность долгосрочного наблюдения	Выбрать предприятия или районы со стабильным составом населения. Для большей эффективности рассмотреть такие подходы, как групповая выборка.	Выбрать сельские населенные пункты со стабильным составом населения. Избегать сообществ, в которых наблюдается высокий уровень миграции в городские центры.
б) Определение места для выборки	Для каждой группы место выбирается случайным образом. Следует рассмотреть прочие факторы, влияющие на возможность проведения исследования. Возможно, будет необходимо включить особые районы, чтобы в выборке были представлены люди из всех социально-экономических классов.	Желательно составить списки мелких, средних и крупных сельских населенных пунктов, для проведения выборки следует случайным образом выбирать районы из этих списков. Следует рассмотреть прочие факторы, влияющие на возможность проведения исследования (например, расстояние до лаборатории по проведению анализов крови).
5) Подходы к привлечению участников	Путем обхода домов или через работодателя.	Путем обхода всех домов в выбранном сельском населенном пункте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sen, K and Bonita, R. Global Health Status: Two Steps Forward, One Step Back. *The Lancet* 2000;356(9229):577-82.
2. Yusuf, S, Reddy S, Ounpuu S, and Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104(22):2746-53.
3. Yusuf, S, Reddy S, Ounpuu S, and Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part II: Variations in Cardiovascular Disease by Specific Ethnic Groups and Geographic Regions and Prevention Strategies. *Circulation* 2001; 104(23): 2855-64.
4. Omran AR. The Epidemiologic Transition. A Theory of the Epidemiology of Population Change. 1971. *Bull World Health Organ* 2001;79(2):161-70.
5. Murray, C. J. and Lopez, A. D. Mortality by Cause for Eight Regions of the World: Global Burden of Disease Study [See Comments]. *The Lancet* 5-3-1997;349(9061):1269-76.
6. Chockalingam A and Balaguer-Vinto I, World Heart Federation, Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. Barcelona: Prous Science; 1999.
7. Reddy KS and Yusuf S. Emerging Epidemic of Cardiovascular Disease in Developing Countries. *Circulation* 1998;97(6):596-601.
8. Yusuf, S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum, A., Lanas, F., McQueen M, Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., and Lisheng L. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated With Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. *The Lancet* 2004;364(9437):937-52.
9. Rosengren, A., Hawken S, Ounpuu S, Sliwa, K., Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-Amorn C, Sato H, and Yusuf, S. Association of Psychosocial Risk Factors With Risk of Acute Myocardial Infarction in 11,119 Cases and 13,648 Controls From 52 Countries (the INTERHEARTstudy): Case-Control Study. *The Lancet* 2004;364(9437):953-62.
10. Wald NJ and Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326(7404): 1419.
11. World Health Organization, The World Health Report 1999. Making a Difference. Geneva: World Health Organization; 1999.
12. Liu Y, Rao K, and Fei J. Economic Transition and Health Transition: Comparing China and Russia. *Health Policy* 1998;44(2):103-22.
13. Rush D and Welch, K. The First Year of Hyperinflation in the Former Soviet Union: Nutritional Deprivation Among Elderly Pensioners. *Am J Public Health* 1996;86(3):361-7.

14. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, and Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ* 2004; 82(12): 940-6.
15. Du S, Mroz TA, Zhai F, and Popkin BM. Rapid income growth adversely affects diet quality in China—particularly for the poor! *Soc Sci Med* 2004; 59(7): 1505-15.
16. Zatonski WA, McMichael AJ, and Powles JW. Ecological study of reasons for sharp decline in mortality from ischaemic heart disease in Poland since 1991. *BMJ* 1994; 316(7137): 1047-51.
17. Waller CE, Du S, and Popkin BM. Patterns of overweight, inactivity, and snacking in Chinese children. *Obes Res* 2003; 11(8): 957-61.
18. Hawkes C. The role of foreign direct investment in the Nutrition Transition. *Public Health Nutr* 2005; 8(4): 357-65.
19. Zatonski WA and Willett W. Changes in dietary fat and declining coronary heart disease in Poland: Population based study. *BMJ* 2005; 331(7510): 187-8.
20. Drewnoski A and Darmon N. The economics of obesity: dietary energy density and energy cost. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1 Suppl): 265S-73S.
21. Vaz M, Kurpad A, Pais, P., Razak F, Jacob, A., Ounpuu S, and Yusuf, S. Contrasting Coronary Heart Disease Risk Profiles Between Urban and Rural Indians: the PURE Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(9 Suppl B):41B.
22. Popkin, B. M. Urbanization, Lifestyle Changes and the Nutrition Transition. *World Development* 1999;27:1905-16.
23. Riley K. Motor Vehicles in China: the Impact of Demographic and Economic Changes. *Population and Environment* 2002;23(5):479-94.
24. Manson, J. E., Hu F.B, Rich-Edwards J.W, Colditz G.A, Stampfer M.J., Willett, W. C, Speizer, F. E., and Hennekens, C. A Prospective Study of Walking As Compared With Vigorous Exercise in the Prevention of Coronary Heart Disease in Women. *The New England Journal of Medicine* 1999;341(9):650-8.
25. Saelens, B. E, Sallis, J. F, Black, J. B, and Chen, D. Neighborhood-Based Differences in Physical Activity: an Environment Scale Evaluation. *Am J Public Health* 2003;93(9):1552-8.
26. Hemingway, H.; Kuper H; Marmot, M. Psychosocial factors in the primary and secondary prevention of coronary heart disease: an updated systematic review of prospective cohort studies. Yusuf, S, Cairns, J. A., Camm, A. J., Fallen, E. L., and Gersh, B. J. Evidence-based cardiology. 2nd ed. London: BMJ Books; 2003. pp.181-218.
27. Lynch J, Davey Smith G, Harper S, Hillemeier M, Ross N, Kaplan GA, Wolfson M. Is income inequality a determinant of population health? Part 1. A systematic review. *Milbank Quarterly* 2004; 82(1): 5-99.

28. Lynch J, Davey Smith G, Harper S, and Hillemeier M. Is income inequality a determinant of population health? Part 2. U.S. National and Regional Trends in income inequality and age-and cause-specific mortality. *Milbank Quarterly* 2004; 82(2): 355-400.
29. Pechacek, T. F; Asma, S; Blair, N; Eriksen, M. P. Tobacco: global burden and community solutions. Yusuf, S, Cairns, J. A., Camm, A. J., Fallen, E. L., and Gersh, B. J. Evidence-based Cardiology. 2nd ed. London: BMJ Books; 2003. pp.103-13.
30. Mackay J and Eriksen, M. P, The tobacco atlas. Geneva: World Health Organization; 2002.
31. Peto, R, Lopez A, Boreham, J., Thun, M., and Heath, C., Mortality from smoking in developed countries, 1950-2000: indirect estimates from national vital statistics. New York: Oxford; 1994.
32. Yusuf, S, Vaz M, and Pais, P. Tackling the Challenge of Cardiovascular Disease Burden in Developing Countries. *Am Heart J* 2004.
33. Bondy S.J; Jaglal, S. B.; Slaughter, P. Area variation in heart disease mortality rates. Naylor CD and Slaughter, P. Cardiovascular health & services in Ontario: an ICES atlas. Toronto: Institute for Clinical Evaluative Sciences & Heart and Stroke Foundation of Ontario; 1999. pp.52-62.
34. Cambien, F., Poirier, O., Lecerf, L., Evans, A., Cambou, J-P., Arveiler, D., Luc, G., Bard, J-M., Bara, L., Ricard, S., Tiret, L., Amouyel, P., Alhenc-Gelas, F., and Soubrier, F. Deletion of Polymorphism in the Gene for Angiotensin-Converting Enzyme Is a Potent Risk Factor for Myocardial Infarction. *Nature* 1992;359:641-4.
35. Keavney B, McKenzie C, Parish S, Palmer A, Clark S, Youngman L, and Delepine M et al. Large-Scale Test of Hypothesised Associations Between the Angiotensin-Converting-Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and Myocardial Infarction in About 5000 Cases and 6000 Controls. International Studies of INfarct Survival (ISIS) Collaborators. *The Lancet* 2000;355(9202):434-42.
36. Humphries, S., Talmud, P., Hawe E, Bolla M, Day I.N., and Miller G.J. Apolipoprotein E4 and Coronary Heart Diseases in Middle-Aged Men Who Smoke: a Prospective Study. *The Lancet* 2001;358(9276):115-9.
37. Ioannidis, J. P., Ntzani EE, and Trikalinos TA. "Racial" Differences in Genetic Effects for Complex Diseases. *Nat Genet* 12-1-2004;36(12):1243-4.
38. Keavney B, Parish, S., Palmer A, Clark S, Youngman L, Danesh, S., McKenzie C, and et al. Large-Scale Evidence That the Cardiotoxicity of Smoking Is Not Significantly Modified by the Apolipoprotein E Epsilon2/Epsilon3/Epsilon4 Genotype. *The Lancet* 2003;361(9355):396-8.
39. Phillips, M. S, Lawrence, R, Sachidanandam, R, and et al. Chromosome-Wide Distribution of Haplotype Blocks and the Role of Recombination Hot Spots. *Nat Genet* 2003;33(3):382-7.
40. Montgomery MR, Stren R, Cohen B, Reed H, eds. Panel on urban population dynamics: cities transformed: demographic change and its implications in the developing world. Washington, DC: National academies Press; 2003

41. Brownson, R. C., Chang, J. J., Eyler, A. A., Ainsworth, B. E., Kirtland, K. A., Saelens, B. E., and Sallis, J. F. Measuring the Environment for Friendliness Toward Physical Activity: a Comparison of the Reliability of 3 Questionnaires. *Am.J.Public Health* 2004;94(3):473-83.
42. Hu FB, Rimm E, Smith-Warner SA, Feskanich D, Stampfer MJ, Ascherio A, Sampson L, Willett WC. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(2): 243-9
43. Trichopoulou A, Naska A, the DAFNE III GROUP. European food availability databank based on household budget surveys: The Data Food Networking initiative. *Eur J Public Health* 2003 13: 24- 28
44. Opsomer JD, Jensen HH, Pan S. An evaluation of the U.S. Department of Agriculture food security measure with generalized linear mixed models. *J Nutr.* 2003; 133: 421-7
45. Lorenzana PA, Mercado C. Measuring household food security in poor Venezuelan households. *Public Health Nutr* 2002; 5(6A):851-7
46. Pomerleau J, Lock K, McKee M, Altmann DR. The challenge of measuring global fruit and vegetable intake. *J Nutr.* 2004; 134: 1175-80.
47. Gump,B.B.; Matthews,K.A.; Eberly,L.E.; Chang,Y.F. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke* 2005; 36(1): 98-102.
48. Greenlund,K.J.; Liu,K.; Knox,S.; McCreath,H.; Dyer,A.R.; Gardin,J. Psychosocial work characteristics and cardiovascular disease risk factors in young adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Disease in Young Adults. Soc Sci Med* 1995; 41(5): 717-723.
49. Gajalakshmi V, Peto, R, Kanaka S, and Balasubramanian, S. Verbal Autopsy of 48,000 Adult Deaths Attributable to Medical Causes in Chennai (Formerly Madras), India. *BMC Public Health* 2002;2:7.
50. Cochran WG. Sampling techniques. 1997. New York: Wiley & Sons.
51. Breslow N.E, Lubin J.H., Marek, P., and Langholz, B. Multiplicative Models and Cohort Analysis. *J Am Stat Assoc* 1983;78:1-12.
52. Fuller W.A, Measurement error models. New York: Wiley; 1987.
53. Follman D, Elliot P, Suh I, and Cutler J. Variance Imputation for Overviews of Clinical Trials With Continuous Response. *J Clin Epidemiol* 1992;45:769-73.
54. Anand SS, Yusuf S, Vuksan V et al for the SHARE Investigators. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups (SHARE): *Lancet* 2000; 356(9226): 279-84.
55. Anand SS, Yusuf S, Jacobs R, Davis D, Yi Q, Gerstein H, Lonn E for the SHARE-AP Investigators. Risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease among aboriginal people in Canada: the Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal peoples (SHARE-AP): *Lancet* 2004; 358:1147-53.