

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I.....	7
1.1. Проспективное 6-летнее наблюдение работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги	8
1.2. Методы статистической обработки собранного материала	10
1.3. Характеристика группы наблюдения работников локомотивных бригад	11
1.4. Связь избыточной массы тела и ожирения с сердечно-сосудистыми исходами	16
1.5. Очевидные и вероятные причины увеличения массы тела и исследования	22
ГЛАВА II	34
2. Происхождение повышенного индекса массы тела.....	34
2.1. Многофакторная регрессионная модель прогнозирования роста массы тела	34
2.2. Причинно-следственная обусловленность увеличения индекса массы тела. Подведение итогов и обсуждение.....	37
2.3. Повышенная масса тела в анализе выживаемости	42
2.3.1. Метод Каплана-Майера. Интенсивность патологического увеличения веса тела	42
2.3.1.1. Типы ИМТ. Интенсивность роста массы тела	43
2.3.1.2. Подтипы ИМТ. Интенсивность роста массы тела.....	46
2.3.2. Биохимические маркёры предикторов, стимулирующих рост массы тела.....	56
2.3.3. Инсулиноподобные факторы роста в онтогенезе человека.....	60
2.3.4. Морфобиохимические изменения в процессе роста массы тела, связанного со старением.....	68
2.3.5. Метод Каплана-Майера. Функция выживания, её значение в зависимости от воздействия предикторов, стимулирующих рост массы тела	79
2.3.6. Формирование фактора «повышенная масса тела» в различных его значениях при воздействии предикторов, стимулирующих увеличение веса.....	80
2.3.7. Предикторы роста массы тела в модели Каплана-Майера.....	103
2.3.8. Формирование «ИМТ=25,0-29,9»	103
2.3.9. Формирование «ИМТ=30,0-34,9»	108
2.3.10. Формирование «ИМТ=35,0-39,9»	114
2.3.11. Формирование «ИМТ \geq 40,0»	121
2.3.12. Формирование «ИМТ=25,0-40,0 и больше»	125
2.3.13. Формирование «ИМТ=30,0-40,0 и больше»	131
2.3.14. Формирование «ИМТ=25,0-25,9»	138
2.3.15. Формирование «ИМТ=26,0-26,9»	142
2.3.16. Формирование «ИМТ=27,0-27,9»	146
2.3.17. Формирование «ИМТ=28,0-28,9»	148
2.3.18. Формирование «ИМТ=29,0-29,9»	151

2.3.19. Формирование «ИМТ=30,0-30,9»	155
2.3.20. Формирование «ИМТ=31,0-31,9»	160
2.3.21. Формирование «ИМТ=32,0-32,9»	164
2.3.22. Формирование «ИМТ=33,0-33,9 и 34,0-34,9»	167
2.3.23. Формирование «ИМТ=35,0-35,9»	174
2.3.24. Формирование «ИМТ=36,0-36,9»	179
2.3.25. Формирование «ИМТ=37,0-37,9»	184
2.3.26. Формирование «ИМТ=38,0-38,9»	188
2.3.27. Формирование «ИМТ=39,0-39,9»	194
2.3.28. Предикторы роста массы тела в регрессионной модели пропорционального риска Кокса	197
2.4. Предикторы роста индекса массы тела в различных статистических моделях: уровень взаимодействия, их влияние на функцию выживания/отказы и риск возникновения повышенной массы тела	215
2.5. Ультраструктурная и биохимическая идентификация фактора «повышенная масса тела» на уровне клетки	223
ВЫВОДЫ	227
Практические рекомендации	228
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	229
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	231
Перспективы дальнейшей разработки темы	263
Сведения об авторе	263

Благодарность компании MEDESK за оцифровку и формализацию исследовательского материала и представленную возможность провести его программную статистическую обработку

ВВЕДЕНИЕ

Кардиореноцереброваскулярный континуум – это непрерывная цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития сердечно-сосудистых исходов и терминального поражения сердца.

На протяжении жизни человека, от зачатия, рождения и до смерти, существует континуум патологических событий, последовательных естественных состояний, болезней, которые может испытывать человек. Хронические и острые заболевания в медицинской истории человека образуют жёстко связанную цепь биохимических превращений, которые в каждый момент указывают на возможный промежуточный вариант этого континуума, направление к конечному результату и время достижения конкретной точки индивидуумом, поскольку кардиореноцереброваскулярный континуум является морфогенетической биологической программой вида человека [90].

Запрограммированное направленное поэтапное течение атеросклеротического процесса заключается в определённом последовательном включении в этот патологический процесс органов-мишеней сердечно-сосудистой системы и переходе на новый уровень его развития в срок страдания и гибели эндотелиальной клетки органа-мишени и вовлечения этого органа в последовательный системный атеросклеротический процесс до достижения определённого сердечно-сосудистого исхода. Далее, при его не фатальном варианте, хронической сердечной недостаточности и, затем, атеросклеротической смерти, то есть, кардиоренального синдрома. Эта морфогенетическая биологическая программа вида едина во времени, в вариантах последовательности и исполнении для всех представителей вида человека, в данном описанном случае для представителей мужской его части.

Факторы среды посредством воздействия, взаимодействия или конфаундинг-эффекта вмешиваются в морфогенетическую биологическую программу вида и вносят в её исполнение свою корректировку в каждом частном случае, что не исключает возможности точного персонализированного прогнозирования и коррекции любого исхода кардиореноцереброваскулярного континуума. Поскольку благодаря выполненному исследованию РЛБ ЗабЖД время и интенсивность влияния основных факторов среды на события кардиореноцереброваскулярного континуума уже известны.

Кардиореноцереброваскулярный континуум не является законченной моделью. Могущество кардиореноцереброваскулярного континуума будет прирастать другими медицинскими науками: наследственными болезнями, нефрологией, офтальмологией, неврологией и т. д., посредством их присоединения к точкам соприкосновения по мере проведения исследований и накопления знаний в области субклинической медицины.

В данном издании показана такая взаимосвязь кардиореноцереброваскулярного и эндокринологического континуума, биохимическая сущность такой связи, интенсивность её воздействия в определённые сроки формирования патологии – избыточного веса тела и ожирения I-III степени. Показано вариативное влияние повышенной массы тела на исходы кардиореноцереброваскулярного континуума (рис. 1). Построение эндокринологического континуума ещё предстоит в будущем. Для этого нужны масштабные проспективные исследования, подобные исследованию РЛБ ЗабЖД в области эндокринологии. Поскольку открытие сложных и удивительных биохимических механизмов жизни открывает новые возможности человека в воздействии на них, в попытке изменить их патологические пути и в управлении причинами неправильного функционирования организма.

ГЛАВА I

В настоящее время ожирение рассматривается как наиболее значимая проблема медицины, поскольку представляет собой хроническое заболевание, распространённое повсеместно как среди взрослых, так и в детской популяции [409, 508]. Всемирная организация здравоохранения определила ожирение и избыточный вес как «патологическое или чрезмерное накопление жира, которое может негативно повлиять на здоровье» [411] и объявила эту патологию глобальной эпидемией [138].

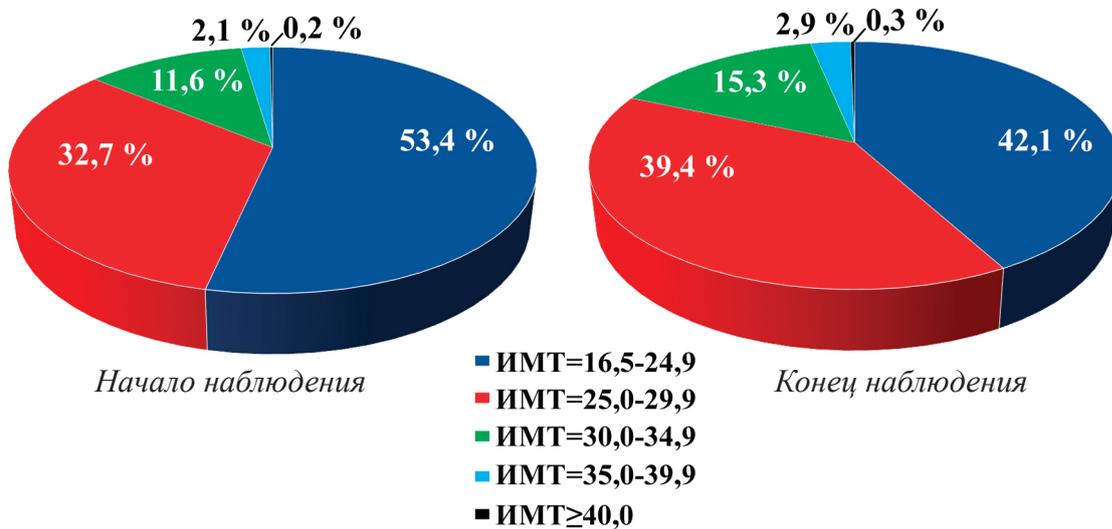
По оценкам Всемирной организации здравоохранения, с 1980 года число пациентов с ожирением во всем мире практически удвоилось. По данным за 2014 год, более 1,9 млрд. (39 %) взрослых людей в возрасте от 18 лет и старше имеют избыточный вес, из них свыше 600 млн. (13 %) страдают ожирением; на долю мужчин приходится 11 %, на долю женщин – 13 % [398]. В докладе по ожирению отмечено, что «избыточная масса тела и ожирение столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности голодание и инфекционные заболевания». Распространённость этой патологии среди людей разного возраста, пола, социального статуса и этнической принадлежности с каждым годом растёт во всем мире. Особенно эта тенденция прослеживается в развитых странах Европы, Северной Америки, а также в Австралии и Японии [398, 202]. Лидирующее положение среди территорий с высокой заболеваемостью на протяжении долгого времени сохраняли США, где до 34 % населения имели избыточную массу тела, а 27 % – ожирение [357]. В большинстве Европейских стран более 50 % населения имеют лишний вес или страдают ожирением. В целом по Европе распространённость ожирения среди мужчин достигает 10-25 %, у женщин – 10-30 % [221, 460]. Число американцев с избыточным весом ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$) и ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) в последние годы значительно увеличилось, а процент тех, кто от избыточного веса прогрессировал к ожирению, удвоился с 13,4 % в 1960 году до 30,9 % в 2010 году [390, 505]. В Канаде в период с 2007 по 2009 год ожирение ($ИМТ \geq 30$) было выявлено у 24,1 % взрослого населения, в то время как в США этот показатель составлял 34,4 % [410]. В Российской Федерации в настоящее время не менее 30 % трудоспособного населения имеют избыточную массу тела, из них 25 % страдают ожирением [107]. По статистике, смертность молодых людей от лишнего веса в 12 раз превышает этот показатель у людей с нормальной массой тела [102]. По данным Всемирной организации здравоохранения от 2008 года, 59,8 % взрослого населения (старше 20 лет) в России имели избыточный вес и 26,5 % страдали ожирением. Распространённость избыточной массы тела была ниже среди мужчин (56,2 %) по сравнению с женщинами (62,8 %). Доля мужчин и женщин, страдающих ожирением, составила 18,6 и 32,9 %, соответственно. По прогнозам, в 2020 году 31 % мужчин и 26 % женщин будут иметь ожирение. Разработанная модель показывает, что 33 % мужчин и 26 % женщин в Российской Федерации будут страдать ожирением уже к 2030 году [308, 138].

По многолетним наблюдениям, у 60 % взрослых людей, страдающих ожирением, набор избыточной массы тела начинается в детском возрасте и характеризуется более выраженной прибавкой в весе и значительной частотой сопутствующих заболеваний, чем при ожирении, дебютировавшем во взрослом периоде [107]. Распространённость ожирения среди детей и подростков резко возросла во второй половине XX века, обозначив новую проблему для общественного здравоохранения многих стран. В 2013 году, по данным ВОЗ, 42 млн. детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или ожирение [398]. На сегодняшний день в развитых странах до 25 % подростков имеют избыточную массу тела, а 15 % страдают ожирением разной степени [202]. Отечественные специалисты в 2006

работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги на начало наблюдения и по конечным исходам наблюдения показана в таблице 1.

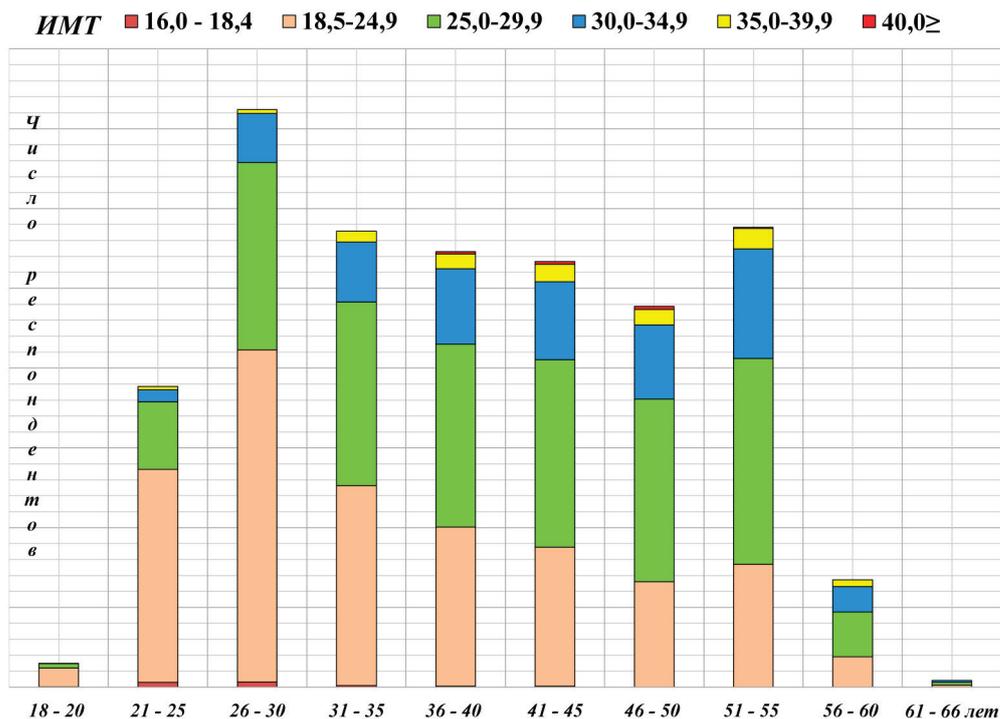
Сравнительный анализ распространённости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней среди лиц, имевших ИМТ=16,0-24,9 и лиц, имевших ИМТ=25,0-40,0 и больше показан в таблице 2.

Рис. 3. Распределение индекса массы тела у локомотивных бригад Забайкальской железной дороги на начало и конец наблюдения



Положительную корреляционную связь ожирения с возрастом отмечают А. Brown et al. (2007), М.Е. Khalid (2007), Д.П. Цыганкова и др. (2020) в своих работах [225, 361, 173].

Рис. 4. Распределение индекса массы тела в зависимости от возраста у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги



Вместе с тем, в таблицах 7-26 имеются предикторы, которые совпадают по длительности течения одной или нескольких стадий, инициируемого ими деструктивного процесса. Возможно эти предикторы взаимодействуют между собой только в одну или несколько стадий инициируемого ими патологического процесса и только в это время потенцируют негативный эффект своего совместного воздействия (рис. 34).

Рис. 33. Схема взаимодействия сходных независимых факторов. Взаимодействие предикторов на протяжении всего инициируемого процесса [81]

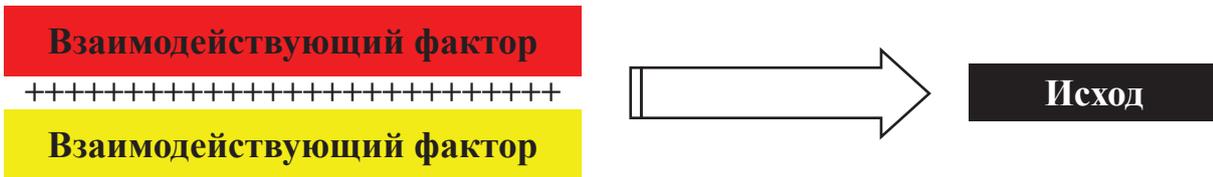
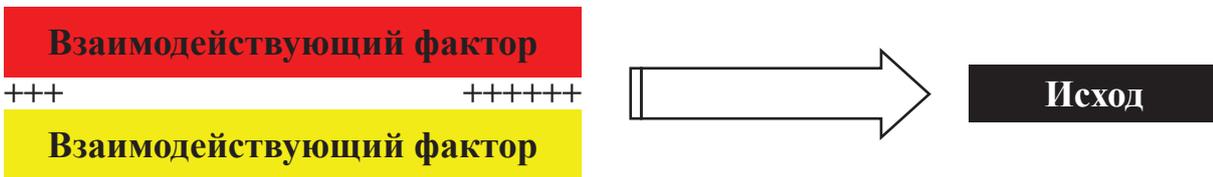
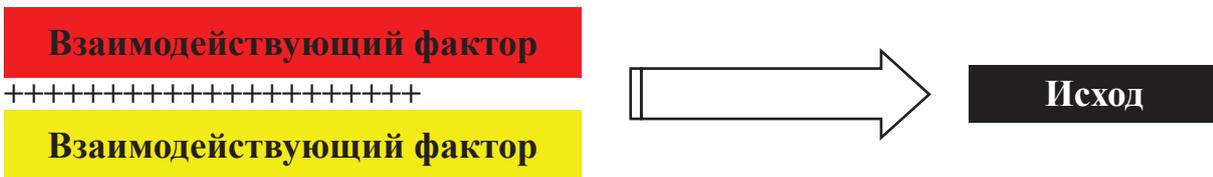


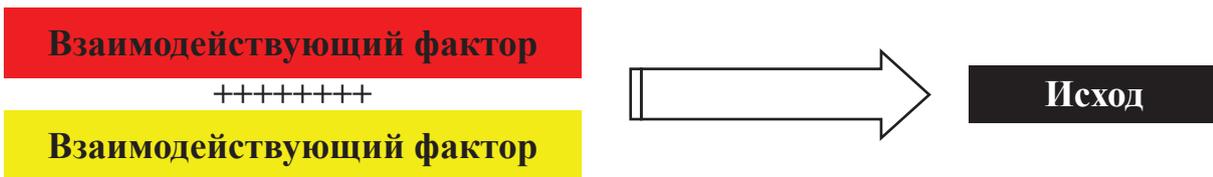
Рис. 34. Схема взаимодействия сходных независимых факторов. Некоторые варианты взаимодействия предикторов на протяжении отдельных стадий инициируемого процесса



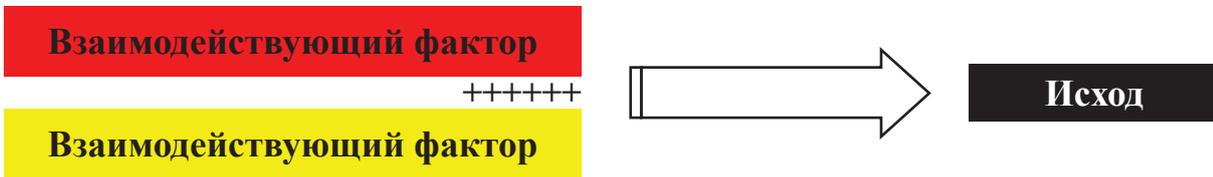
А – взаимодействие на протяжении 1 и 4 стадии инициируемого процесса



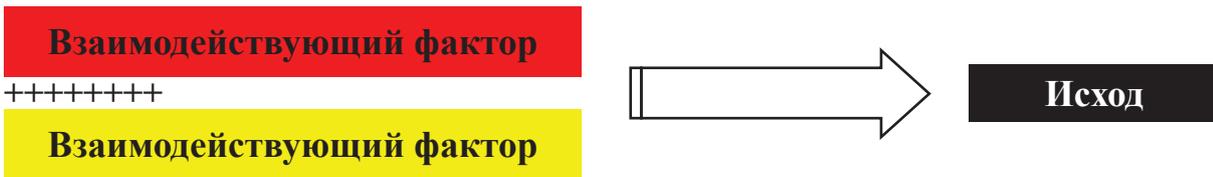
Б – взаимодействие на протяжении 1, 2 и 3 стадии инициируемого процесса



В – взаимодействие на протяжении 3 стадии инициируемого процесса



Г – взаимодействие на протяжении 4 стадии инициируемого процесса



Д – взаимодействие на протяжении 1 стадии инициируемого процесса

ВЫВОДЫ

1. ИМТ – это динамический феномен, непрерывный фактор внутренней среды, сопряжённый с морфогенетической биологической программой вида, которая исполняется в два последовательных периода: развития и инволюции организма.

2. Патологическое увеличение ИМТ, в измерении как непрерывная величина, согласно грациям его оценки складывается из типов и подтипов, которые объединяет общее основное свойство – длительность реактивных изменений в клетке в период формирования (синтеза) всех типов и подтипов этого феномена в ответ на контакт с деструктивными факторами среды. Она равна 30 дням, и не изменяется ни при каких условиях (табл. 6). Разновидность типов повышенного ИМТ определяется длительностью, инициируемой ими повышенной синтетической активности клетки в зоне локального патологического синтеза ИФР-1 в органах-мишенях. Она различна и не изменяется для каждого типа повышенного ИМТ, ни при каких условиях (табл. 3).

3. Во все сроки онтогенеза продукция ИФР-1 полностью коррелирует с синтезом СТГ. Уровень синтеза зависит от возраста, пола, физической нагрузки, характера питания и имеющихся заболеваний. Концентрация ИФР в крови отражает интенсивность выработки СТГ гипоталамо-гипофизарной системой [39, 474]. На концентрацию ИФР-1 влияет содержание инсулина, паратгормона, половых стероидных гормонов. Инсулин контролирует секрецию ИФР-1 печенью, паратгормон регулирует его синтез в костях, половые стероиды – в репродуктивной системе. Эстрогены стимулируют продукцию СТГ, но снижают чувствительность соматотрофов к ИФР-1. У женщин уровень ИФР-1 и -2 выше, чем у мужчин, разница наиболее выражена в период пубертата [39]. Максимальный уровень ИФР-1 в сыворотке крови достигается в середине пубертата, в последующие годы он снижается. Содержание ИФР-2 имеет сходную возрастную динамику. По мере старения организма уменьшается не только выработка СТГ и ИФР-1, но и чувствительность тканей к этим веществам, что снижает их стимулирующее влияние на белковый синтез и утилизацию тканями глюкозы [257].

4. После достижения половой зрелости и развития организма, после 16-18 лет у человека [120, 90], в период инволюции происходит десимпатизация сердечно-сосудистой системы. Десимпатизированный миокард, эндотелий сосудов, глаз и почек [182, 80, 81, 97, 98, 90], приобретают свойства, присущие ранним эмбриональным стадиям развития [132]. Ткани органов-мишеней сердечно-сосудистой системы становятся повышено чувствительными к воздействию физиологически активных веществ [68] и откликаются на их воздействие локальным патологическим синтезом ИФР-1 и пролиферацией клеток. По мере прогрессирования нарушенный локальный синтез ИФР-1 в органах-мишенях вначале повышает его плазменную концентрацию, но затем по принципу обратной связи ингибирует основной синтез ИФР-1 в печени, нормализует, а далее понижает его плазменную концентрацию. Порочный локальный синтез ИФР-1 в органах-мишенях приводит к их ремоделированию, а низкая плазменная концентрация ИФР-1 к прогрессированию ожирения и связанной с ним патологии.

5. Конкретные проявления старения и избыточной массы тела определяются генетически детерминированными особенностями организации организма [169, 80, 90] и всегда уникальными факторами среды в каждом частном случае посредством воздействия, взаимодействия или конфаундинг-эффекта.

6. Нарушения липидного и углеводного обмена, АГ посредством патологических стимуляторов роста ФНО- α , ИЛ-1 β , ФРЭС [101, 157] инициируют, поддерживают и усугубляют локальные патологические процессы в органах-мишенях в случае наличия этих факторов у индивидуума [97, 101, 64, 174]. При достижении веса тела степени ожирения формируется каскад вторичных факторов риска ССЗ (АГ и/или гипергликемия и/или дислипидемия), которые по механизму re-entry замыкают порочный круг метаболического процесса ожирения I-III степени.

Практические рекомендации

1. Проводить коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с учётом их конфаундерных свойств, самостоятельных и взаимодействующих характеристик, так как нивелирования и/или ослабления действия последних предикторов можно добиться устранением всех взаимодействующих предикторов или хотя бы одного из них.

2. Проводить не реже 1 раза в год диагностику поражений органов-мишеней у лиц с предикторами этой патологии с целью её профилактики, своевременной диагностики и коррекции [140, 76, 71, 27, 280, 401, 144, 151, 75, 54, 72, 171, 139, RU2177801C].

3. Проводить коррекцию сахарного диабета.

4. С терапевтической и профилактической целью применять физическую культуру и спорт. Физическая активность, умеренная и высокая, повышает протеолитическую активность мышечных клеток и концентрацию СТГ и ИФР-1 в крови за счёт выхода из депо. Повышение уровня ИФР-1 при физических упражнениях происходит на 10-30 %, а пик концентрации ИФР-1 наступает через 10 минут после начала тренировки вследствие освобождения ИФР-1, либо протеолиза связанного ИФР-1 [57, 37].

5. Проводить персонифицированную дозозависимую гормонозаместительную терапию, обеспечивающую физиологический уровень ИФР-1 с учётом возрастных особенностей течения метаболических процессов и имеющихся заболеваний у индивидуума. Терапевтическое воздействие должно проходить под контролем уровня ИФР-1 и онкологических маркёров. Положительный опыт применения гормонозаместительной терапии ИФР-1 имеется [37, 22].

6. С целью изучения эффектов гормонозаместительной терапии необходимы исследования по экспрессии генов, углеводному и липидному метаболизму, обширные клинические данные [37]. По мере накопления знаний, в идеале осуществлять избирательное терапевтическое вмешательство в зоне патологического локального синтеза в органах-мишенях через его сдерживание и/или снижение чувствительности тканей к воздействию физиологически активных веществ, стимулирующих неконтролируемый местный синтез ИФР-1 и ремоделирование органов-мишеней и/или проводить коррекцию нарушенной функции ИФРСБ и/или рецепторов ИФР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамсон Дж. Х. Осмысление эпидемиологических данных: руководство-самоучитель по интерпретации эпидемиологических данных / Дж. Х. Абрамсон, З. Х. Абрамсон. – [Б. м.: б.в.], 2001. – 310 с., URL: <http://www.arriah.ru/library/elresources/elbooks/abramson-dzhkh-abramson-zkh-osmyslenie-epidemiologicheskikh-dannykh-ruko>.
2. Аверьянов А. П. Ожирение у детей и подростков: клинко-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений / А. П. Аверьянов // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – Т. 22. – № 4. – С. 85-91.
3. Академик. Словари и энциклопедии на Академике [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/74900> (17 ноября 2015).
4. Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных // STATISTICA. StatSoft, 1995. – Гл. 10. – С. 3473-3534.
5. Анализ пищевого поведения больных сахарным диабетом и ожирением / А. Ф. Вербовой, Е. В. Митрошина, О. Н. Комаржина // Ожирение и Метаболизм. – 2008. – Т. 16. – № 3. – С. 27-30.
6. Андреева В. О. Роль соматотропного гормона и некоторых соматомединов в патогенезе репродуктивных расстройств при синдроме нервной анорексии / В. О. Андреева // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89. – № 2. – С. 143-145.
7. Андреева В. О. Состояние репродуктивной системы у девочек-подростков при нервной анорексии : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Андреева Вера Олеговна. – Ростов-на-Дону, 2008. – 46 с.
8. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.
9. Аульченко Ю. С. Разработка и применение методов полногеномного анализа генетических ассоциаций сложных признаков: дис. ... д-ра. биол. наук / Аульченко Юрий Сергеевич. – Новосибирск, 2010. – 290 с.
10. Бабайлов В. К. Анализ и синтез / В. К. Бабайлов // Бизнес Информ. – 2012. – № 4. – С. 16-19.
11. Бабайлов В. К. Теория метода : монография / В. К. Бабайлов. – Х.: ХНАДУ, 2011. – 232 с.
12. Бабак О. Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О. Я. Бабак // Сучасна Гастроентерологія. – 2010. – Т. 54. – № 4. – С. 8-16.
13. Бабак О. Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – Т. 49. – № 5. – С. 5-11.
14. Балаболкин М. И. Эндокринология: учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Универсум паблшинг, 1998. – 416 с.
15. Березин А. Е. Биологические маркёры при хронической сердечной недостаточности: реальность, перспективы / А. Е. Березин // Сердечная Недостаточность. – 2013. – № 1. – С. 5-10.
16. Биология старения / отв. ред. В. В. Фролькис. – Д.: Наука, 1982. – 618 с.
17. Бондарева Э. А. Влияние эндогенных и экзогенных факторов на развитие ожирения / Э. А. Бондарева // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. – 2016. – № 4. – С. 27-36.

499. Vascular endothelial growth factor is increased during early stage of diabetic nephropathy in type II diabetic rats / D. R. Cha, Y. S. Kang, S. Y. Han, Y. H. Jee, K. H. Han, J. Y. Han [et al.] // *Journal of Endocrinology*. – 2004. – Oct. – Vol. 183. – № 1. – P. 183-194.
500. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptative response ischemic injury / Nishijima K. [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171. – № 1. – P. 53-67.
501. Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy / A. Praidou, I. Klangas, E. Papakonstantinou [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 2009. – Vol. 34. – P. 152-161.
502. Vitreous levels of the insulin-like growth factors I and II, and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in neovascular eye disease. Studies in nondiabetic and diabetic subjects / R. Meyer-Schwickerath [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 2620-2625.
503. Von Willebrand factor (VIII R: Ag), fibronectin, and insulin-like growth factors I and II in diabetic retinopathy and nephropathy / P. R. Lamberton, A. D. Goodman, A. Kasoff, C. L. Rubin, D. H. Treble, T. M. Saba, T. J. Merimee, J. W. Dodds // *Diabetes*. – 1984. – Vol. 33. – P. 125-129.
504. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres / T. Von Zglinicki // *Trends. Biocheml. Sciences*. – 2002. – Vol. 27. – P. 339-344.
505. Waist circumference, abdominal obesity, and depression among overweight and obese U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 / G. Zhao, E. S. Ford, C. Li [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2011. – Vol. 11. – № 1. – P. 130. doi: 10.1186/1471-244X-11-130.
506. Welch S. Cardiac-Specific IGF-1 Expression Attenuates Dilated Cardiomyopathy in Tropomodulin-Overexpressing Transgenic Mice / S. Welch // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – № 6. – P. 641-648. doi: 10.1161/01.res.0000013780.77774.75.
507. www.hugenavigator.net.
508. Ying-Xiu Z. Secular trends in body mass index and the prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Shandong, China, from 1985 to 2010 / Z. Ying-Xiu, W. Shu-Rong // *J. Public Health (Oxf)*. – 2012. – Vol. 34. – № 1. – P. 131-137. doi: 10.1093/pubmed/fdr053.