

Старение сетчатки глаза. Сообщение 1

Лазуткина А.Ю., к.м.н., ведущий инспектор-врач отдела организации медицинской помощи¹, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биомеханики и функциональных возможностей человека². <https://orcid.org/0000-0003-3024-8632>

¹Дальневосточная дирекция здравоохранения — структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения, филиал ОАО «РЖД», 680022, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Воронежская, 49;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточная государственная академия физической культуры» Министерства спорта Российской Федерации, 680028, Российская Федерация, Хабаровск, Амурский бульвар, 1.

Финансирование: автор не получал финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Лазуткина А.Ю. Старение сетчатки глаза. Сообщение 1.

Национальный журнал глаукома. 2025; 24(1):15-23.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить влияние возраста на формирование инволютивных изменений сетчатки глаза.

МЕТОДЫ. На материале 6-летнего проспективного наблюдения натуральной группы исходно здоровых 7959 работников локомотивных бригад (РЛБ), мужчин 18–66 лет, изучили влияние фактора возраста на формирование ретинопатии I–II степени (РП I–II). Применяли четырехпольную таблицу 2×2, многофакторную регрессионную модель и оценивали относительный риск (ОР) каждого года жизни как отдельного патогенетического фактора. Использовали программу Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При сравнительном анализе РП I–II имели связь с возрастом 26, 28–30, 32, 34, 35, 37 лет. Значения возраста 18–38 лет при многофакторном анализе не были отобраны как статистически значимые для РП I–II. Значения возраста 26–46 лет не имели значимой оценки ОР. Значения возраста 38, 42, 45, 59 лет не имели

значимой оценки ОР и не были отобраны многофакторным анализом как предикторы, связанные с формированием РП I–II.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статистическая неоднородность хронологических значений возрастного фактора риска (ВФР), изучаемого как отдельного самостоятельного фактора, может ассоциироваться со специфическими значениями и уникальным влиянием каждого возрастного периода на процессы старения и прогрессирование РП I–II. Необходимо продолжить изучение ВФР и разных его значений другими статистическими методами с целью выяснения их уникальных характеристик и реализации их эффекта повреждения в формировании РП I–II.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ретинопатия, взаимодействие, возраст, старение, фактор риска, предиктор, дегенеративные изменения, нервно-сосудистые образования, интраспинальный орган, микроциркуляторное русло.

Для контактов:

Лазуткина Анна Юрьевна, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

ORIGINAL ARTICLE

Aging of the retina. Report 1

LAZUTKINA A.YU., Cand. Sci. (Med.), leading inspector-physician of the Department of Organization of Medical Care¹, junior researcher at the Scientific Research Laboratory of Biomechanics and Functional Capabilities of the Human Body². <https://orcid.org/0000-0003-3024-8632>

¹Far Eastern Directorate of Healthcare – a structural subdivision of the Central Directorate of Healthcare – a branch of Russian Railways, 49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, Russian Federation, 680022;

²Far Eastern State Academy of Physical Culture, 1 Amurskiy Blvd., Khabarovsk, Russian Federation, 680028.

Funding: the author received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Lazutkina A.Yu. Aging of the retina. Report 1. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2025; 24(1):15-23.

Abstract

PURPOSE. To study the effect of age on the development of involuntional changes in the retina.

METHODS. The influence of the age factor on the development of degree I–II retinopathy (RP) was studied on the basis of a 6-year prospective observation of a natural cohort of 7959 initially healthy male members of locomotive crews (LCMs) aged 18–66 years old. A four-field 2×2 table and a multivariate regression model were used to evaluate the relative risk (RR) of each year of life as an independent pathogenic factor. Statistical analysis was performed using Statistica 6.0.

RESULTS. Comparative analysis revealed an association between RP I–II and the ages of 26, 28–30, 32, 34, 35, and 37 years. In multivariate analysis, ages 18–38 were not identified as statistically significant for RP I–II. The ages of 26–46

years did not demonstrate a significant RR. Additionally, the ages of 38, 42, 45, and 59 years did not show significant RR values and were not selected as predictors associated with the development of RP I–II in multivariate analysis.

CONCLUSION. The statistical heterogeneity of chronological age as an independent risk factor may be linked to specific age-related characteristics and the unique influence of each life period on aging processes and RP I–II progression. Further research is required to explore the age-related risk factor using alternative statistical approaches to clarify its unique characteristics and role in retinal damage in RP I–II development.

KEYWORDS: retinopathy, interaction, age, aging, risk factor, predictor, degenerative changes, neurovascular structures, intraspinal organ, microcirculatory bed.

В процессе онтогенеза в определенные возрастные периоды снижаются адаптационные и функциональные способности отдельных органов, в том числе и органа зрения. Нарушения функции зрительного анализатора сопровождаются морфологическими изменениями в переднем отрезке глаза, микроциркуляторном русле (МЦР) глаза, в нервной ткани. Они нарастают с возрастом [1–4]. Микровазкулярные изменения сетчатки имеют связь с remodelированием органов сердечно-сосудистой системы (ССС) [5–7]. Некоторые авторы заявляют о существовании микровазкулярной болезни [8, 9]. Глазное дно является одним из наиболее доступных мест в теле человека, позволяющих качественно оценить состояние МЦР [10]. Ретинопатия (РП) III–IV стадий признана сильным предиктором смертности. Значение изменений МЦР глаза I–II стадий для сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности остается обсуждаемым [11]. Изучение фактора формирования и прогрессирования возрастных изменений МЦР глаза открывает новые возможности в управлении

дегенеративными и регрессивными возрастными изменениями сетчатки глаза и доклиническими и клиническими поражениями органов-мишеней (ПОМ) ССС. Любые достижения в этой области являются полезными и актуальными. В научной литературе опубликованы единичные исследования, посвященные возрастным изменениям глаза.

Цель исследования — изучить влияние возраста как фактора риска (ВФР) формирования инволютивных изменений МЦР глаза в изначально здоровой группе работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД) 18–66 лет.

Материалы и методы

В 6-летнем проспективном исследовании РЛБ ЗабЖД 2008–2013 г. наблюдали 7959 мужчин 18–66 лет (средний возраст — $38,7 \pm 10,4$ лет, рис. 1), не имевших сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), кроме гипертонической болезни I–II стад., I степ., и отвечавших уровнем здоровья нормам приказа [5, 6, 12]. В 2008 году наблюдали 7959 РЛБ,

в 2009 — 7851; в 2010 — 7141; в 2011 — 6817; в 2012 — 6016; в 2013 — 5722 РЛБ. Из исследования РЛБ выбывали при увольнении, смерти, несоответствии уровня здоровья приказу. Всем РЛБ ежегодно при врачебно-экспертных комиссиях выявляли факторы риска (ФР) ССЗ, ПОМ по критериям рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2008, 2011 гг в объеме обследования, показанным в табл. 1. Присутствие ФР у РЛБ не нарушало условия приказа и не давало возможность РЛБ быть здоровыми всегда, и в конце наблюдения было диагностировано 337 исходов РП I–II (рис. 2, 3). Эти случаи РП I–II были изучены как конечная точка [5, 6]. Диагностику РП I–II гарантировал приказ [12], не допускающий к профессии РЛБ лиц с гипертонической РП более высокой степени. Наблюдение РЛБ одобрено ЛЭК №30 от 09.11.11 г ФГБОУ ВО ЧГМА [5, 6] и выполнено медицинскими специалистами на современном, сертифицированном оборудовании общепризнанными методами диагностики.

Младше 40 лет было 53,4% (n=4251) исследуемых, среди них 18,2% РЛБ были в возрасте от 26–30 лет.

Дизайн исследования [13] РЛБ ЗабЖД показан на рис. 2. Его выбор определялся тем, что в однородной натуральной изначально здоровой популяции РЛБ ЗабЖД связь триггеров с конечным исходом (заболеванием) исследовалась в естественном формировании со всеми факторами среды в том числе и с вмешивающимися ФР (конфаудерами) (рис. 3). Это позволяет выяснять естественные свойства ФР заболеваний и анализировать влияние триггеров на конечную точку с высоким уровнем доказательной мощности [14–16].

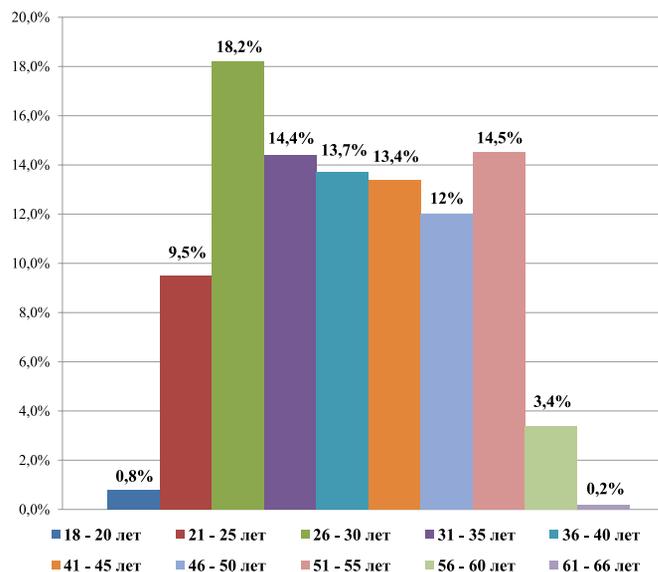


Рис. 1. Возрастная структура респондентов, лет [5, 6].

Fig. 1. Age distribution of respondents, years [5, 6].

Статистическую обработку материала исследования провели в KrelRisk 1.1 (Россия) и Statistica 6.0 (США). Для определения предикторов РП I–II сравнили 2 группы РЛБ (без РП I–II и с РП I–II) в таблице сопряженности 2×2, провели пошаговый многофакторный регрессионный анализ (МА). В анализе выживаемости применяли модели Каплана – Майера, пропорционального риска Кокса и оценивали ОР установленных предикторов [13]. Согласно результатам указанного многомерного анализа формирование РП I–II вызвали предикторы: возраст 26–66 лет, артериальная гипертензия, курение,

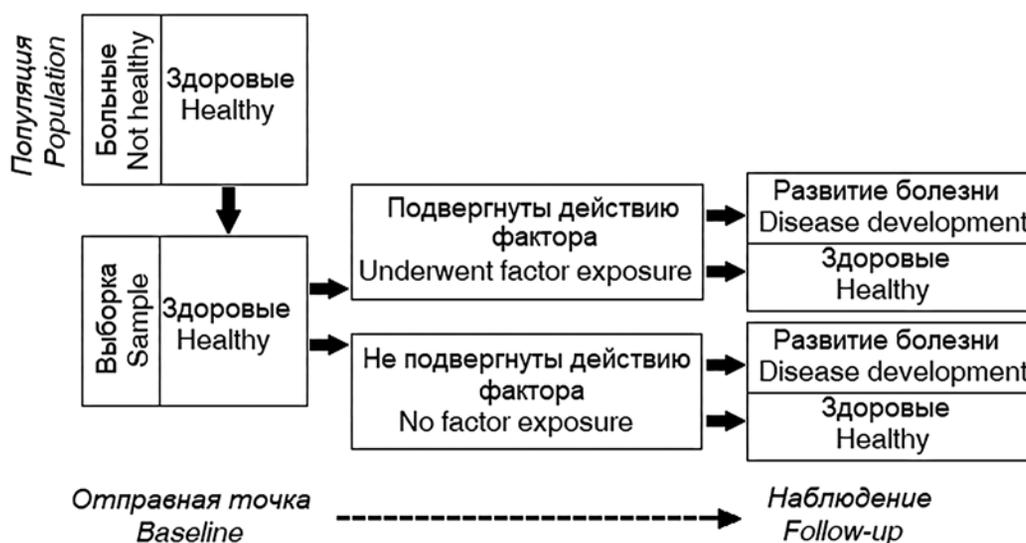


Рис. 2. Дизайн проспективного когортного наблюдения РЛБ ЗабЖД [13]

Fig. 2. Design of the prospective cohort study of LCMs on the Trans-Baikal Railway [13].

Таблица 1. ФР, ПОМ у РЛБ ЗабЖД на начало и конец наблюдения [5, 6].
 Table 1. Risk factors (RF) and target organ damage (TOD) in locomotive crew members (LCMs) of the Trans-Baikal Railway (TBR) at the beginning and end of the observation [5, 6].

ФР, органы-мишени Risk factors, target organs (n=7959)	Начало наблюдения Start of observation		Конец наблюдения End of observation		%†	Критерий Мак-Немара McNemar test	
	n†	%†	n†	%†		χ^2	p
Артериальная гипертензия (АГ) Arterial hypertension (AH)	1401	17,6	2033	25,5	1,4	2381,6	0,00
Избыточный вес (ИМТ 25,0–29,9) Overweight (BMI 25.0–29.9)	2602	32,7	3135	39,4	1,2	580,4	0,00
Ожирение I степени (ИМТ 30,0–34,9) Degree 1 obesity (BMI 30.0–34.9)	923	11,6	1215	15,3	1,3	4104,4	0,00
Ожирение II степени (ИМТ 35,0–39,9) Degree 2 obesity (BMI 35.0–39.9)	167	2,1	234	2,9	1,4	7114,4	0,00
Ожирение III степени (ИМТ $\geq 40,0$) Degree 3 obesity (BMI ≥ 40.0)	16	0,2	24	0,3	1,5	7868,3	0,00
Курение / Smoking	4600	57,8	4918	61,8	1,1	293,7	0,00
Дислипидемия / Dyslipidemia	700	8,8	2534	31,8	3,6	2278,1	0,00
Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) Left ventricular hypertrophy	446	5,6	597	7,5	1,3	5895,1	0,00
Психосоциальный стресс Psychosocial stress	1249	15,7	1635	20,5	1,3	3084,3	0,00
Семейный анамнез ранних ССЗ Family history of early CVD	597	7,5	906	11,4	1,5	5038,6	0,00
Ретинопатия I–II Degree I–II retinopathy (I–II RP)	533	6,7	337	4,2	0,6	6470,7	0,00
Гипергликемия / Hyperglycemia	80	1,0	445	5,6	5,6	6636,4	0,00
Атеросклероз аорты Aortic atherosclerosis	8	0,1	458	5,8	58,0	6674,0	0,00
Чрезмерное потребление алкоголя Excessive alcohol consumption	48	0,6	71	0,9	1,5	7697,6	0,00
ТИМ/АСБ / IMT/ASP	8	0,1	24	0,3	3,0	7876,3	0,00
СРПВ выше 12 м/с / PWV over 12 m/s	0	0	19	0,2	–	7899,2	0,00
Креатининемия / Creatininemia	24	0,3	116	1,5	5,0	7590,7	0,00
Микроальбуминурия / Microalbuminuria	3	0,04	8	0,1	2,5	7929,0	0,00
Сниженная СКФ / Reduced GFR	0	0	6	0,1	–	7938,0	0,00
Лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ Ankle-brachial index $< 0,9$	0	0	5	0,1	–	7941,0	0,00
Сахарный диабет тип 2 Type 2 diabetes mellitus	24	0,3	45	0,6	2,0	7798,0	0,00

Примечание. Возраст РЛБ к началу наблюдения — $35,7 \pm 10,6$ лет, к концу — $38,6 \pm 10,3$ лет. Возраст РЛБ без исхода «РП I–II» — $38,2 \pm 10,3$ лет, (18–66, Me=38); с исходом «РП I–II» — $49,2 \pm 6,6$ лет (26–63, Me=51). Критерий Манна – Уитни $U=511080,0$; $Z=-18,73$; $p<0,00$. Здесь и в табл. 2: АСБ – атеросклеротическая бляшка, ТИМ – утолщение комплекса интима-медиа, ИМТ – индекс массы тела, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Note. LCM age at baseline: 35.7 ± 10.6 years; at study completion: 38.6 ± 10.3 years. LCM age without RP I–II outcome: 38.2 ± 10.3 years (range: 18–66, Me=38); with RP I–II outcome: 49.2 ± 6.6 years (range: 26–63, Me=51). Mann–Whitney test: $U=511080.0$; $Z=-18.73$; $p<0.00$. Here and in Table 2: CVD – cardiovascular diseases, ASP – atherosclerotic plaque, IMT – intima-media thickness, BMI – body mass index, PWV – pulse wave velocity, GFR – glomerular filtration rate, RR – relative risk, CI – confidence interval.

дислипидемия, гипергликемия, семейный анамнез ранних ССЗ, ожирение I–III степени, гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия, сахарный диабет легкой степени 2 типа, креатининемия, наличие атеросклеротических бляшек либо утолщение комплекса интима-медиа, атеросклероз аорты. Исследование этих триггеров РП I–II подробно показано за пределами данной публикации [5, 6, 17, 18]. Часть исследовательской работы по изучению хронологических значений предиктора возраст в исходе РП I–II некоторыми указанными выше способами представлена в данной публикации. Годы жизни рассматривали и изучали как патогенетические типы непрерывного ВФР, как отдельные разновидности целого, отличающиеся общностью основных свойств [19].

Результаты

Сравнения в таблице 2×2 возраста РЛБ без исхода РП I–II и с РП I–II показали различие в значениях возраста 38,2±10,3 и 49,2±6,6 лет. При сравнении двусторонним точным критерием Фишера каждого года жизни статистически значимые различия были определены для следующих значений возраста: 26, 28–30, 32, 34, 35, 37 лет. Результаты МА и оценки ОР показаны в табл. 2. Значения возраста 26–46 лет не имели значимой оценки ОР, так как их оценки ОР включали 1,0 в границы значений 95% доверительного интервала [13]. Значения возраста 26–38 лет не были включены МА в перечень предикторов РП I–II. Значения возраста 38, 42, 45, 59 лет не имели значимой оценки ОР и не были включены МА в перечень предикторов РП I–II, что требовало объяснения противоречивого результата.

Обсуждение

К 40 годам начинают появляться признаки возрастной инволюции МЦР глаза [20]. Другие его отделы также подвергаются возрастным изменениям [21]. Известно, что адапционно-трофический эффект на ткани внутренних органов осуществляется адренергическими сплетениями симпатической нервной системы. Через эти образования в ткани поступают биологические активные вещества, норадреналин и нервные импульсы. С возрастом в нервной системе начинают происходить инволютивные изменения, но старение её симпатической части опережает старение парасимпатического отдела [22]. С 30–35 лет у здоровых людей плотность адренергических нервных образований начинает снижаться [23]. Показано, что в основе этих процессов лежит биологическая морфогенетическая программа вида, исполняющаяся в последовательные периоды — развития и инволюции организма [19]. Процессы роста и развития организма возрастной фактор сопровождает с зачатия

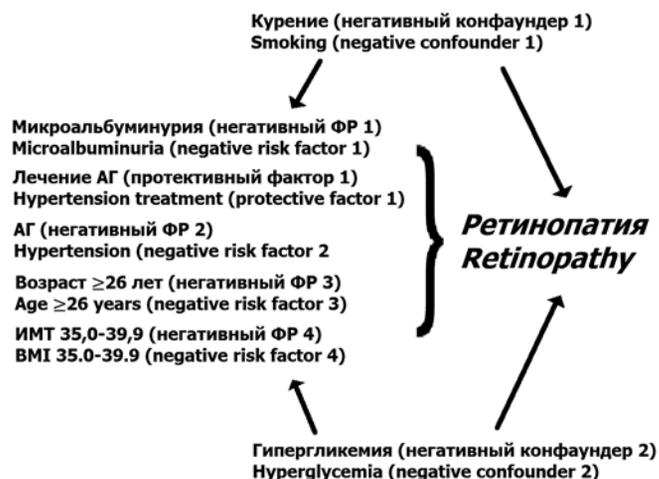


Рис. 3. Влияние факторов среды на конечный исход.
Fig. 3. Influence of environmental factors on the final outcome.

до достижения половой зрелости (16–18 лет) [24]. В это время в тканях органов происходит усиленный рост нервных сплетений и нервно-сосудистых образований (НСО). С увеличением их плотности прогрессивно возрастает влияние адапционно-трофического эффекта на ткани внутренних органов. Формирование нейронов в тканях ССС и их связей между собой происходит посредством стимуляции нейрогенеза внешними факторами среды [19, 25]. В период эмбриогенеза сетчатки астроциты мигрируют к прорастающим кровеносным сосудам от зрительного нерва [26]. При старении нарушается функциональная активность глиальных клеток, изменяется экспрессия трофических факторов, что ухудшает состояние всех типов клеток сетчатки глаза [27]. В период инволюции вследствие избыточного внешнего раздражения преимущественно симпатического отдела вегетативной нервной системы стимулируется нейрогенное воспаление. Оно реализуется посредством формирования дисфункционального состояния взаимосвязанных нервных и сосудистых клеток, что постепенно истощает их резерв и приводит к их деструкции. С постепенной утратой НСО органы и ткани постепенно лишаются адапционно-трофического эффекта, снижается их надёжность и адаптационные возможности, формируется и прогрессирует недостаточность физиологических функций, развивается возрастная патология, увеличивается вероятность смерти, появляются и нарастают фенотипические старческие изменения внешнего облика человека [19, 25, 28]. Поскольку в процессе онтогенеза при достижении половой зрелости происходит инверсия ответного отклика ВФР на контакт с факторами среды (движителями онтогенеза), можно предполагать, что смена роли возрастного фактора происходит под влиянием неизвестного агента, и, вероятно, связана с изменением его конструкции [19]. Так выглядит общая картина старения сосудистого русла.

Вместе с тем, в 1990 г. в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга была обнаружена эндокринная железа, получившая название интраспинального органа (ИНО). Она формируется в период полового созревания и функционирует до 35 лет. Ее появление совпадает с началом инволюции симпатической части вегетативной нервной системы [29, 30, 31]. Наивысшая секреторная активность ИНО и наибольшая функциональная активность репродуктивной системы человека совпадают. Иммунохимическим методом в секреторных клетках ИНО идентифицирован пептид, обладающий кардиовазотоническими свойствами [29, 30, 31]. В эпендимной зоне ИНО образуется последним. Ему последовательно предшествуют субкомиссуральный и паравентрикулярный органы и возникающий на их основе эпифиз. Взаимная сменяемость этих образований у человека и их короткий период существования позволили исследователям сформулировать учение о существовании каскадной эпендиможелезистой системы в мозге [32], возможно, определяющей и/или регулирующей синтез непрерывного ВФР, его хронологических типов и изменяющей его изначальную структуру при достижении периода половой зрелости [19]. Это представляет огромный интерес в плане расширения границ видовой продолжительности жизни человека и других видов живых существ.

У человека процессы инволютивной десимпатизации ССС протекают в миокарде, коронарных артериях, аорте с возраста 36 лет, в артериях мозга — с 46 лет, в магистральных артериях — с 47 лет, в МЦР глаза — с 39 лет [5–7, 18, 33]. Это полностью совпадает с результатами морфологических и клинических исследований [1–4, 23, 25, 28, 34]. Если до 40 лет плотность нервных сплетений убывает незначительно, то к 50 годам их плотность в сердце составляет 25%...30% от исходного уровня. Поражение адренергических сплетений имеет мозаичный характер [23, 35]. Старение сердца, сосудов головного мозга, магистральных артерий и МЦР глаза у мужчин протекает неравномерно в разные годы жизни [5–7, 19, 33]. Неравномерное старение различных органов проявляется неодинаковым изменением уровня плазмы белков, происходящих из стареющих органов. Показано, что почти 20% людей имеют сильное ускоренное старение одного органа, у 1,7% населения наблюдается многоорганное старение. Ускоренное старение органов человека повышает риск летальности на 20%...50% и ассоциируется с органоспецифическими заболеваниями [36].

В нейроофтальмологическом исследовании Кутенева А.В. и соавт. установлена связь между календарным возрастом человека и индексами периваскулярных, сосудистых, капиллярных и внутрисосудистых изменений [2]. Боряновой Н.В. и соавт. показано, что в процессе старения значительно изменяется состояние глазного дна, но

наиболее существенные изменения происходят в нервной ткани [1]. Фроловым М.А. и соавт. показано, что с возрастом на глазном дне уменьшается толщина нервных волокон, сужаются и уплотняются стенки артерий, вены приобретают неравномерный калибр, формируется неравномерность окраски сетчатки, развивается симптом Салюса 1–2 [3]. Быстрое прогрессирование возрастных изменений начинается после 55 лет, от 60 до 65 лет происходит резкий скачок, после 75 лет процессы несколько замедляются [1, 3], что совпадает с нашими данными (табл. 2). Проявления физиологического старения отличаются от болезней старости и ассоциируются с ВФР.

Вместе с этим, хронологические типы внутреннего ВФР проявили статистическую неоднородность в математических моделях. Это может быть связано с их специфическими характеристиками и уникальным исполнением эффекта повреждения на уровне ткани органа-мишени. Также это объясняет неравномерный характер повреждения адренергических нервных сплетений МЦР глаза, если год жизни рассчитывать как отдельный ВФР (табл. 2).

Эпидемиология представляет воздействие отрицательных факторов окружающей среды как патологических агентов, способных внедряться в организм и вызывать дисфункциональные нарушения или болезни. Факторы среды могут оказать как отрицательное, так и защитное влияние [14, 15]. Каждый хронологический тип воздействия ВФР может быть рассмотрен как отдельный синтезированный внутренний ФР, обеспечивающий непрерывность воздействия ВФР. Неправильное определение набора переменных в статистической модели может привести к ее неэффективности. Когда включаются переменные, которые не должны были быть включены, или исключаются те, которые должны были быть включены в анализ. Неэффективность статистической модели может быть не только от неправильного подбора переменных. Это также может произойти из-за изменений в списке переменных, что может поменять поведение всех факторов из-за их взаимодействия [37]. Следует помнить, что внутренний ВФР в конкретном хронологическом значении всегда будет присутствовать в любом исследовании и составлять пару изучаемому ФР, и они могут взаимодействовать между собой. Факторы взаимодействуют, когда влияние на конечный исход происходит от сложной переменной, созданной из нескольких похожих независимых переменных. При этом разности конечной точки между показателями совместного влияющего ФР различаются для разных уровней других входящих в него влияющих ФР. Эта сложная переменная не является ни независимым триггером, ни конфаундинг-эффектом [13, 16] (рис. 3). Вполне вероятно, что в сложную переменную могут встраиваться протективные факторы среды и смягчать общий эффект повреждения (в данном случае, старения) МЦР, внося свою

частную корректировку в морфогенетическую программу вида. Мы стареем одинаково, и в то же время каждый стареет по-своему благодаря набору собственных факторов. В морфологическом исследовании НСО тканей полости рта установлены определённые индивидуальные различия в их строении, однотипные структуры нервного аппарата у людей одного возраста могут быть представлены по-разному [38]. Протективные факторы среды необходимо выяснять, изучать и применять в восстановительных и лечебно-профилактических программах.

На связь «ФР→исход» может влиять конфаундер — предполагаемая вмешивающаяся причина, связанная с влияющим на конечную точку фактором и с конечной точкой (рис. 3).

Конфаундер способен как вызывать, так и предотвращать конечный исход заболевания. Хотя этот фактор не является частью промежуточно-причинной цепи, он оказывает влияние на изучаемое воздействие и формирование конечного события заболевания. Если анализ не учитывает эффект конфаундера, его воздействие становится невозможно отличить от влияния изучаемых факторов [14]. Определить, является ли конкретная переменная независимым предиктором или конфаундинг-эффектом в статистическом многофакторном анализе, сложно, а иногда и невозможно. Одна переменная может одновременно влиять на результат и быть мешающим фактором для другой переменной. Методом учета влияния конфаундинг-эффектов или их исключения в математическом анализе считают многомерный анализ [16]. Именно поэтому мы собираемся продолжить наше исследование. Взаимодействие факторов представляет собой эффект модификации, проявляющийся в совместном воздействии нескольких ФР. Этот эффект может усиливать или ослаблять влияние факторов на результат [15], особенно при присоединении позитивной или негативной переменной. Типы взаимодействия ФР включают в себя аддитивность (суммирование воздействия); синергизм (обоюдное усиление воздействия); антагонизм (обоюдное ослабление воздействия) [39].

Выводы

1. Время появления клинических признаков РП I–II у РЛБ ЗаБЖД — 26 лет.

2. ВФР в разных стратификационных значениях (годах жизни) в использованных аналитических моделях проявил статистическую неоднородность. Разница заключалась в различной статистической значимости значений возраста в примененных математических моделях. Выявленная особенность значений возраста показала, что старение МЦР глаза (исход из величины их ОР) в разные годы жизни происходит неравномерно, но прогрессирует. В возрасте 38, 42, 45, 59 лет инволютивные изменения МЦР глаза

Таблица 2. Прогностическое значение различных значений возраста для исхода РП I–II в МА.

Table 2. Prognostic significance of different age values for RP I–II outcome in multivariate regression analysis (MA).

Годы жизни (n=7959) Years of life (n=7959) R ² >0,05; F=18,62; p<0,00	β	Ретинопатия I–II степени (n=337) Degree I–II retinopathy (n=337)		ρ
		ДИ -95% CI -95%	ОР RR +95% ДИ +95% CI	
39	0,03	0,56	1,07 _{1,98}	0,00
40	0,03	0,45	0,86 _{1,65}	0,02
41	0,03	0,44	0,84 _{1,61}	0,02
43	0,02	0,42	0,83 _{1,65}	0,03
44	0,04	0,72	1,32 _{2,44}	0,00
46	0,02	0,44	0,85 _{1,78}	0,04
47	0,04	1,03	1,76 _{3,00}	0,00
48	0,06	1,31	2,12 _{3,42}	0,00
49	0,08	1,78	2,66 _{3,98}	0,00
50	0,05	1,15	1,88 _{3,10}	0,00
51	0,08	1,89	2,78 _{4,08}	0,00
52	0,09	2,12	3,11 _{4,58}	0,00
53	0,07	1,64	2,54 _{3,94}	0,00
54	0,13	2,76	3,69 _{4,92}	0,00
55	0,10	2,21	3,20 _{4,62}	0,00
56	0,08	2,04	3,22 _{5,09}	0,00
57	0,04	1,26	2,70 _{5,79}	0,00
58	0,05	1,50	3,24 _{6,76}	0,00
60	0,05	2,46	6,49 _{17,13}	0,00
61	0,05	1,37	4,75 _{16,46}	0,00
63	0,03	1,59	7,89 _{39,24}	0,00

Примечание. ОР для возраста 26–66 лет установленных исходов РП I–II — 10,34;73,60_{523,62}.

Note. RR for ages 26–66 in RP I–II outcomes: 10.34;73.60_{523.62}.

не происходят или они незначительны, что, вероятно, связано с оригинальными качествами определенного значения возраста и неповторимым исполнением их повреждающего эффекта в тканях (клетках) сетчатки глаза. Это исключительное влияние различных значений ВФР на МЦР глаза может проявляться конкретными процессами на биохимическом и ультраструктурном уровне НСО глаза при возрастании мощности повреждающего эффекта и клеточной патологии при формировании и прогрессировании РП. Это происходит путем самостоятельного воздействия или взаимодействия с уникальными

факторами среды в разных сочетаниях в каждом конкретном случае до формирования РП. Факторы среды формируют индивидуализированные процессы старения через негативное влияние, интеракции между собой или конфаундинг-эффекты. Вмешиваясь в морфогенетическую биологическую программу вида, они вносят в её исполнение свою корректировку в каждом конкретном случае, включая, в том числе, программу старения МЦР глаза.

3. Необходимо продолжить изучение разных значений возраста как предиктора в исходе РП I–II в других моделях статистического анализа для выяснения их индивидуальных качеств и роли в фор-

мировании и прогрессировании РП. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения и изучения протективных факторов среды РП с целью их дальнейшего практического применения для сдерживания или обращения вспять процессов старения МЦР сетчатки глаза и других органов ССС.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Лазуткина А.Ю.

Сбор и обработка материала: Лазуткина А.Ю.

Статистическая обработка: Лазуткина А.Ю.

Написание статьи: Лазуткина А.Ю.

Редактирование: Лазуткина А.Ю.

Литература

1. Борянова Н.В., Фролов М.А., Гончар П.А., Радыш Б.Б. Некоторые возрастные изменения органа зрения. *Здоровье и образование в XXI веке* 2009; 11(2):149.
2. Кутенев А.В., Грабецкий К.А., Радыш Б.Б. Нейро-офтальмологическое исследование как физиологический тест парциального биологического возраста. *Успехи современного естествознания* 2006; 2:38-39.
3. Фролов М.А., Гончар П.А., Борянова Н.В., Радыш Б.Б. Применение балльной системы для оценки некоторых возрастных изменений органа зрения у пациентов офтальмологического профиля. *Вестник РУДН, серия Медицина* 2011; 1:78-81.
4. Борянова Н.В., Фролов М.А., Гончар П.А., Радыш Б.Б. Клиническая оценка некоторых структурных и функциональных изменений органа зрения в процессе старения. *Клиническая геронтология* 2010; 11-12:70-72.
5. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ 2017; 192.
6. Лазуткина А.Ю. Кардиоренocerebrovаскулярный континуум (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей & Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек). Хабаровск: ДВГМУ 2019; 276.
7. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум ишемической болезни сердца. Хабаровск: ДВГМУ 2018; 332.
8. Maric-Bilkan C., Flynn E.R., Chade A.R. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302(3):F308-315. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00421.2011>.
9. Wong T.Y. Improving the prediction of hypertensive target organ damage using novel markers: lessons from retinal vascular imaging research. *Hypertension* 2014; 64(2):233-234. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03479>
10. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
11. Диреев А.О., Мунц И.В., Кулешова О.Н., Маздорова Е.В. и др. Патологические изменения сетчатки глаза при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете. *Атеросклероз* 2020; 16(20):49-62. <https://doi.org/10.15372/ATER20200205>
12. Приказ Минздрава России от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой».
13. Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под ред. В.П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М: ГЭОТАР Медиа 2010; 167.
14. Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта. М: Глобус 2009; 316.
15. Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины: издание 2-ое исправленное и дополненное. Тверь: ТГМА 2009; 80.
16. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. *Проблемы эндокринологии* 2009; 55(6):48-56.

References

1. Boryanova N.V., Frolov M.A., Gonchar P.A., Radysh B.B. Some age-related changes in the organ of vision. *Health and education in the XXI century* 2009; 11(2):149.
2. Kutenev A.V., Grabetsky K.A., Radysh B.B. Neuro-ophthalmological study as a physiological test of partial biological age. *Successes of modern natural science* 2006; 2:38-39.
3. Frolov M.A., Gonchar P.A., Boryanova N.V., Radish B.B. Uappling of point system in evaluation of some gerontological change in the eye of ophthalmological profile patients. *RUDN Journal of Medicine* 2011; 1:78-81.
4. Boryanova N.V., Frolov M.A., Gonchar P.A., Radysh B.B. Clinical assessment of some structural and functional changes in the organ of vision during aging. *Clinical gerontology* 2010; 11-12:70-72.
5. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Kontinuum vnezapnoi serdechnoi smerti [The continuum of sudden cardiac death]. Khabarovsk, FESMU, 2017. 192 p.
6. Lazutkina A.Yu. Cardiorenocerebrovascular continuum: (continuum of chronic obliterating lower extremity arteries & return to sudden cardiac death and chronic kidney disease). Khabarovsk, FESMU, 2019. 276 p.
7. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Kontinuum ishemicheskoi bolezni serdtsa [The continuum of coronary artery disease]. Khabarovsk, FESMU, 2018. 332 p.
8. Maric-Bilkan C., Flynn E.R., Chade A.R. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302(3):F308-315. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00421.2011>.
9. Wong T.Y. Improving the prediction of hypertensive target organ damage using novel markers: lessons from retinal vascular imaging research. *Hypertension* 2014; 64(2):233-234. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03479>
10. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
11. Direev A.O., Munts I.V., Kuleshova O.N., Mazdorova E.V. et al. Pathological changes of the eye retina at cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2020; 16(20):49-62. <https://doi.org/10.15372/ATER20200205>
12. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation №796 dated December 19, 2005 «On approval of the list of medical contraindications for work directly related to the movement of trains and shunting work».
13. Petri M.A., Sebin K. Medical Statistics at a Glance. Transl. ed. V.P. Leonova. 2nd ed., revised and updated. Moscow, GEOTAR Media, 2010. 167 p.
14. Epidemiological dictionary. Ed. John M. Last. Moscow, Globus Publ., 2009. 316 p.
15. Kornysheva E.A., Platonov D.Yu., Rodionov A.A., Shabashov A.E. Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine [Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine]. 2nd ed., revised and updated. Tver, TGMA, 2009. 80 p.
16. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of Endocrinology* 2009; 55(6):48-56.

17. Лазуткина А.Ю. Происхождение ретинопатии I-II степени. *Аспирантский вестник Поволжья* 2023; 23(4):38-43. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43>
18. Лазуткина А.Ю. Происхождение и формирование ранних изменений сетчатки глаза под воздействием факторов атеросклероза. *Атеросклероз* 2023; 19(4):385-403. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403>
19. Лазуткина А.Ю. Старение сердечно-сосудистой системы. Монография. Хабаровск: ДВГМУ 2020; 299.
20. Черток В.М., Невзорова В.А., Савченко А.К., Мирошниченко О.В. и др. Возрастные особенности организации микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2020; 3:57-61.
21. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Якупова Э.М., Исафилова Г.З. Эпидемиология глаукомы у населения Южного Урала. Результаты исследования Ural Eye and Medical Study. Точка зрения. Восток – Запад 2023; 2:6-14. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-2-6-14>
22. Швалев В.Н., Рогоза А.Н., Сергиенко В.Б., Реутов В.П. и др. Возрастная инволюция симпатической нервной системы, внезапная сердечная смерть и особенности диагностики инфаркта миокарда. *Морфологические ведомости* 2017; 25(4):7-13. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).04.7-13](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).04.7-13)
23. Швалёв В.Н., Гуски Г., Сосунув А.А., Тарский Н.А. Преобразования симпатико-адреналовой системы в пожилом и старческом возрасте как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Казанский медицинский журнал* 2003; 84(6):401-408.
24. Осипов П.П. К вопросу о понятии половой зрелости. *Судебно-медицинская экспертиза* 1966; 3:29-31.
25. Швалёв В.Н., Сосунув А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М: Наука 1992; 363.
26. Vecino E., Rodriguez F.D., Ruzafa N., Pereiro, X. et al. Glia–neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51:1-40. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.06.003>
27. Телегина Д.В., Кожевникова О.С., Колосова Н.Г. Изменения клеток глии в сетчатке с возрастом и при развитии возрастной макулярной дегенерации. *Биохимия* 2018; 83(9):1272-1282. <https://doi.org/10.1134/S0320972518090026>
28. Швалёв В.Н. Возрастные изменения нервного аппарата сердца и содержания в нём оксида азота в норме и при патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2012; 2:94-99.
29. Черток В.М., Швалев В.Н. Научная школа П.А. Мотавкина. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2022; 1:6-9. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-6-9>
30. Мотавкин П.А., Бахтинов А.П. Интраспинальный орган человека. *Архаическая гистология эмбриона* 1990; 99(10):5-19.
31. Мотавкин П.А. Долгая дорога к истине. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2012; 2:9-16.
32. Мотавкин П.А., Черток В.М. Иннервация мозга. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2008; 3:11-23.
33. Лазуткина А.Ю. Континуум мозгового инсульта и резистентной артериальной гипертензии. Хабаровск: ДВГМУ 2019; 188.
34. Туманов Э.В., Голубев О.А. О значении питающих сосудов в морфогенезе атеросклероза аорты. *Проблемы здоровья и экологии* 2006; 10(4):73-76.
35. Мотавкин П.А., Черток В.М., Ломакин А.В., Пиголкина Е.Ю. Возрастные изменения нервного аппарата сосудов головного и спинного мозга. *Судебно-медицинская экспертиза* 2012; 55(3):27-30.
36. Oh H.S., Rutledge J., Nachun D., Pálovics R. et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease. *Nature* 2023; 624:164-172. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06802-1>
37. Dougherty C. Introduction to econometrics. New York, Oxford, 1992. 336 p.
38. Майборода Ю.Н., Гофман М.В., Урясыева Э.В. Морфология нервно-сосудистых компонентов в тканевых образованиях протезного ложа. *Кубанский научный медицинский вестник* 2014; 143(1):117-122.
39. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2016; 18(5-2):290-294.
17. Lazutkina A.Yu. Origin of stage I-II retinopathy. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* 2023; 23(4):38-43. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43>
18. Lazutkina A.Yu. Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors. *Atherosclerosis* 2023; 19(4):385-403. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403>
19. Lazutkina A.Yu. Aging of cardiovascular system. Khabarovsk, FESMU, 2020. 299 p.
20. Chertok V.M., Nevzorova V.A., Savchenko A.K., Miroshnichenko O.V. et al. Age-related features of the organization of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva. *Pacific Medical Journal* 2020; 3:57-61.
21. Bikbov M.M., Gilmanshin T.R., Yakupova E.M., Israfilova G.Z. Epidemiology of glaucoma in the Southern Urals population. Results of Ural Eye and Medical Study. Point of view. East – West 2023; 2:6-14. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-2-6-14>
22. Shvalev V.N., Rogoza A.N., Sergienko V.B., Reutov V.P. et al. Age-related involution of the sympathetic nervous system, sudden cardiac death and features of diagnosis of myocardial infarction. *Morphological Newsletter* 2017; 25(4):7-13. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).04.7-13](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).04.7-13)
23. Shvalev V.N., Guski G., Sosunov A.A., Tarsky N.A. Transformations of sympathoadrenal system in elderly and senile age as risk factors of cardiovascular diseases. *Kazan medical journal* 2003; 84(6):401-408.
24. Osipov P.P. To the question of the concept of puberty. *Forensic medical examination* 1966; 3:29-31.
25. Shvalev V.N., Sosunov A.A., Guski G. Morfologicheskie osnovy inner-vatsii serdtsa [Morphological base of cardiac innervation]. Moscow, Nauka, 1992. 363 p.
26. Vecino E., Rodriguez F.D., Ruzafa N., Pereiro, X. et al. Glia–neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51:1-40. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.06.003>
27. Telegina D.V., Kozhevnikova O.S., Kolosova NG. Changes of glial cells on the retina with age and with the development of age-related macular degeneration. *Biochemistry* 2018; 83(9):1272-1282. <https://doi.org/10.1134/S0320972518090026>
28. Shvalev V.N. Age-related changes of nervous apparatus of heart and its nitric oxide content in health and disease. *Pacific Medical Journal* 2012; 2:94-99.
29. Chertok V.M., Shvalev V.N., P.A. Motavkin Scientific School. *Pacific Medical Journal* 2022; (1):6-9. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-6-9>
30. Motavkin P.A., Bakhtinov A.P. Human intraspinal organ. *Arkh Anat Embriol* 1990; 99(10):5-19.
31. Motavkin P.A. A long way to the truth. *Pacific medical journal* 2012; 2:9-16.
32. Motavkin P.A., Chertok V.M. The brain innervation. *Pacific Medical Journal* 2008; 3:11-23.
33. Lazutkina A.Yu. Kontinuum mozgovogo insulta i rezistentnoi arterial'noi gipertenzii [The continuum of cerebral stroke and resistant arterial hypertension]. Khabarovsk, FESMU, 2019. 188 p.
34. Tumanov E.V., Golubev O.A. On the significance of feeding vessels in the morphogenesis of aortic atherosclerosis. *Problems of health and ecology* 2006; 10(4):73-76.
35. Motavkin P.A., Chertok V.M., Lomakin A.V., Pigolkina E.Iu. Age-related changes in the nervous apparatus of the blood vessels in the brain and spinal cord. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa* 2012; 55(3):27-30.
36. Oh H.S., Rutledge J., Nachun D., Pálovics R. et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease. *Nature* 2023; 624:164-172. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06802-1>
37. Dougherty C. Introduction to econometrics. New York, Oxford, 1992. 336 p.
38. Mayboroda Yu.N., Goman M.V., Uryasyeva E.V. Morphology of the neurovascular components in prosthetic bed tissue formations. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2014; 143(1):117-122.
39. Zabolotskikh V.V., Vasil'ev A.V., Tereshchenko Yu.P. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *The Proceeding of the Samara Scientific Academy of Science* 2016; 18(5-2): 290-294.