

Старение сетчатки глаза. Сообщение 2

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 2.

Национальный журнал глаукома. 2025; 24(2):16-28.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить процессы формирования и прогрессирования начальных стадий ретинопатии (РП) под влиянием возрастного фактора (ВФ).

МЕТОДЫ. На материале проспективного наблюдения 2008–2013 гг естественной группы исходно здоровых 7959 мужчин — работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги 18–66 лет — статистическим анализом выяснили формирование и прогрессирование РП I–II степени (РП I–II) под влиянием ВФ. Применили многофакторный анализ, таблицу сопряженности 2×2, модели Каплана – Майера. Выполнили оценку относительного риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Хронологические годы жизни в математических моделях проявили статистическую неоднородность. Особенность заключалась в противоречивой оценке их значимости в использованных моделях. Таким образом, хронологические годы жизни проявили свои специфические идентификационные признаки триггерного фактора, по которым их можно идентифицировать в клетке и изучить их эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Формирование РП в различные хронологические годы жизни существенно отличается и определяется влиянием конкретного года жизни как самостоятельного отдельного триггерного фактора. При рассмотрении процессов старения сетчатки глаза в определенных диапазонах непрерывного ВФ они могут различаться. Эти данные показывают необходимость выяснения специфических маркеров старения (качественных и количественных ультраструктурных и биохимических) в эндотелии микроциркуляторного русла в разные годы жизни для восстановления нормальной функции как клетки, так и пораженного органа, пока эндотелиальная клетка как точка приложения терапевтических усилий остается сохранной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ретинопатия, эндотелиальная дисфункция, предикторы, возраст, старение, эндотелий, дегенеративные изменения, микроциркуляторное русло, кривые Каплана – Майера, апоптоз

Для контактов:

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

ORIGINAL ARTICLE

Aging of the retina. Report 2

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 2. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2025; 24(2):16-28.

Abstract

PURPOSE. To study the formation and progression of early-stage retinopathy (RP) under the influence of the age factor (AF).

METHODS. A statistical analysis was conducted on data from a prospective observational study (2008–2013) involving a natural cohort of 7959 initially healthy male members of locomotive crews (LCMs) of the Transbaikal Railway aged 18–66 years. The study assessed the formation and progression of degree I–II retinopathy (RP I–II) under the influence of AF. Multivariate analysis, 2×2 contingency tables, Kaplan–Meier models, and relative risk assessment were applied.

RESULTS. Chronological age showed statistical heterogeneity in mathematical models. Peculiarly, its significance varied across different models, revealing contradictory assessments. Thus, chronological years of life showed specific identification features of a trigger factor, allowing for their identification in the cell and further analysis of their effects.

CONCLUSION. The formation of RP varies significantly across different chronological ages, with each specific year of life acting as an independent trigger factor. When considering retinal aging processes within certain intervals of continuous AF, distinct differences may emerge. These findings show the need to identify specific (qualitative and quantitative ultrastructural and biochemical) markers of aging in the endothelium of the microcirculatory bed at different ages, which could help in restoring normal function of the cell and the affected organ as a whole — as long as the endothelial cell, as a target for therapeutic interventions, remains intact.

KEYWORDS: retinopathy, endothelial dysfunction, predictors, age, aging, endothelium, degenerative changes, microcirculatory bed, Kaplan–Meier curves, apoptosis.

Признано, что неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз предопределяет ретинопатию (РП) III–IV степени. Гипертоническая РП I–II степени [1] может быть связана с возрастом [2, 3] и предшествовать поражению органов-мишеней (ПОМ), таких как сердце, почки, крупные артерии, глаза, а также облитерирующим заболеваниям артерий нижних конечностей и коронарным сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [4, 5]. Ремоделирование микроциркуляторного русла (МЦР) в стареющей сетчатке глаза сопровождается воспалением, активными структурными преобразованиями, клеточными альтерациями, апоптозом, увеличением отношения толщины стенки к просвету сосуда [6]. Важная патогенетическая роль в формировании сосудистой ретинальной патологии принадлежит эндотелиальной дисфункции (ЭД) [7, 8], одной из основных причин формирования которой, считают возрастной фактор (ВФ) [1]. Однако процессы старения в эндотелии МЦР

глаза, сроки и интенсивность формирования обратимой и необратимой патологии под влиянием ВФ остаются не изученными.

Цель — выяснить процессы формирования и прогрессирования РП I–II под влиянием ВФ в натуральной группе изначально здоровых 7959 мужчин 18–66 лет — работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД).

Материалы и методы

В 2008–2013 гг в проспективном исследовании на ЗабЖД участвовали 7959 РЛБ 18–66 лет [4, 5]. Всем РЛБ ежегодно при врачебно-экспертных комиссиях выявляли факторы риска (ФР) ССЗ, ПОМ по параметрам рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВН) 2008, 2011 гг. У РЛБ в границах 26–63 года выявили 337 случаев РП I–II в ходе

диагностики, которую гарантировал нормативный приказ [9], не допускающий к профессии РЛБ лиц с гипертонической РП более высокой степени. Сравнение критерием Манна – Уитни возраста РЛБ без исхода РП I–II и с РП I–II показали различие ВФ $38,2 \pm 10,3$ и $49,2 \pm 6,6$ лет. При сравнении 2-м точным критерием Фишера в таблице 2×2 каждого года жизни РЛБ как отдельного ФР РП I–II значимые различия выявили для годов жизни: 26, 28–30, 32, 34, 35, 37 лет. Многофакторный анализ (МА) включил в модель регрессии значения ВФ 39–41, 43, 44, 46–58, 60, 61, 63 лет. Всем значениям ВФ оценили относительный риск (ОР). Значения ВФ 26–46 лет не имели значимой оценки ОР. Значения ВФ 38, 42, 45, 59 лет не имели значимой оценки ОР и в ходе МА не были включены в перечень предикторов РП I–II [10]. Так как разные значения ВФ проявили статистическую неоднородность, решили выяснить роль разных значений ВФ в формировании и прогрессировании РП I–II в анализе выживаемости. Такой анализ позволяет изучить закономерности, происходящие во времени — появление и прогрессирование конкретного события у лиц наблюдаемой группы, представляющего интерес (старение МЦР) [11].

Кроме 22 переменных каждого респондента, в нашу выборку вносилась информация о времени начала наблюдения и возникновении конечного исхода или последнего контакта с каждым РЛБ. Это позволило соблюсти правила формирования выборки, предусмотренной для выполнения анализа выживаемости и изучить РП I–II в группе респондентов в период латентного течения до появления клинических проявлений. В анализе выживаемости цензурированные данные отражают процесс, который во время последнего обследования пациента не заканчивается наступлением изучаемого исхода. Для этих данных можно определить функцию выживания (ФВ) [12], так как в существующей базе данных каждое наблюдение содержит только один временной интервал.

В формуле определения ФВ перемножаются вероятности выживания в каждом временном интервале:

$$S(t) = \prod_{j=1}^t [(n-j)/(n-j+1)]^{\sigma(j)},$$

где $S(t)$ — оценка ФВ, n — число всех событий, j — номер отдельного события, $\sigma(j)=1$, если j -е событие — это «отказ», т.е. изучаемый исход (в нашем случае РП I–II), и $\sigma(j)=0$, если j -е событие — это потеря наблюдения, т.е. цензурирование. $\prod$ — произведение по всем наблюдениям j , состоявшимся к моменту t . Такая оценка ФВ является множительной и была предложена в 1958 г Капланом и Майером (К–М) [13].

В области анализа выживаемости существует пять основных непараметрических тестов для анализа цензурированных данных: модифицированный

тест Вилкоксона (Гехана), F-тест Кокса, лог-ранговый тест и обобщенный тест Вилкоксона Пето (R. Peto и J. Peto). Большинство из них генерируют Z-значения, соответствующие стандартному нормальному распределению, которые используются для статистической оценки различий между группами. Эти тесты надежны при больших объемах выборки, но при небольших выборках их статистические свойства могут быть менее предсказуемыми [13]. При анализе графиков К–М, отражающих динамику выживаемости в различных группах, оценивают очертания и тенденции линий. Параллельное их расположение предполагает, что группы демонстрируют сопоставимую выживаемость. Расхождение или пересечение кривых может свидетельствовать о наличии различий в показателях выживаемости между рассматриваемыми группами. Крутой наклон кривой указывает на большую частоту изучаемых событий и на худший прогноз выживаемости, пологий — на более низкую частоту событий и на лучший прогноз. На кривой К–М могут быть и ровные участки, указывающие на периоды относительно стабильной выживаемости. Оценить вероятность выживания можно в любое время если на горизонтальной оси найти нужный момент времени и провести вертикальную линию до кривой К–М и прочитав соответствующую ему вероятность выживания на вертикальной оси [14]. Статистически значимыми считают различия при $p < 0,05$ [15, 16].

По диаграммам К–М ВФ установили влияние каждого года жизни респондентов на ФВ — вероятность «-» РП I–II и её инверсии — «отказы» (вероятность «+» РП I–II в процентах в группе РЛБ) [13]. Это позволило определить сроки появления РП I–II, её последовательность прогрессирования и нарастание деструктивных процессов во времени под влиянием каждого года жизни ВФ. Применяли KrelRisk 1.1 (Россия), Statistica 6.0 (США). Так как Statistica 6.0 не позволяет оценить критерий Фишера на выборке из 7959 записей при сравнении лиц, имевших и не имевших РП I–II в таблице 2×2 [10], дополнительно пользовались бесплатным ресурсом PLINK 1.9 (<https://www.cog-genomics.org/software/stats>).

Результаты

Значимые графики К–М по Z- и p-оценкам из интервала возраста РЛБ 18–66 лет были построены для отдельных значений ВФ: 23–35, 37, 48–58, 60, 61, 63 лет [13]. Несмотря на отсутствие исходов РП I–II в возрасте 23–25 лет, были построены кривые К–М для лиц, не имевших РП I–II в каждом значении ВФ 23, 24, 25 лет и всех 337 исходов РП I–II в разных возрастах, которые имели значимые величины по Z- и p-оценкам. Показать каждый график и их описание нет возможности из-за большого числа

рисунков. Для наглядности описываемых процессов представлены кривые К–М в диапазонах ВФ 23–32 и 33–35, 37, 48–53 и 54–58, 60, 61 и 63 года. Из этих моделей 2-я соответствует значимым критериям оценки (рис. 1–3). Также представлены модели диапазонов ВФ 39–48; 46–55; 53–61, 63 лет, опубликованные ранее [4, 5] (рис. 4–6). Эти модели имеют значимый результат несмотря на то, что 1-я и 2-я содержат в себе годы жизни, не имеющие значимую аналитическую оценку как отдельный самостоятельный ФР по данным многомерного анализа. Значения ВФ 48–58, 60, 61 и 63 года имеют значимую оценку ОР (таблица).

При построении гипотезы мы исходили из следующих положений:

1. эндопатология играет ключевую роль в развитии и ходе ССЗ, РП, и имеет связь с неблагоприятным прогнозом [1, 7, 8, 17];

2. анализ выживаемости позволяет анализировать закономерности появления и прогрессирования ожидаемого исхода у наблюдаемых пациентов [11];

3. кривая анализа выживаемости является лестничной функцией распределения вероятности появления события на каждой ее ступени, процентное число субъектов выборки, остающихся в «живых» без исхода в разное время наблюдения с начала исследования [11, 18];

4. конечная точка в анализе выживаемости — это время до ее достижения и связанные с ней ФР, которые могут оказывать влияние на ход событий, приводящих к ней [18].

Проецируя условные стадии ЭД на косвенные показатели кривых К–М, сделали гипотетическое предположение, что формирование и латентное течение РП I–II связано с её возрастными триггерами через нарушение ими равновесия функций эндотелия МЦР глаза, нарастанием их мощности и дисбаланса функций эндотелия до появления клинических проявлений [19–21]. Кривые К–М отображают исключительность процессов доклинического и клинического формирования исхода и его прогноза [22, 23], в данном случае, РП I–II [23].

Наше предположение подтверждает уникальный ход кривых К–М каждого года жизни ВФ (рис. 1–6, таблица). Кривые К–М показали неравномерное течение процессов повреждения МЦР сетчатки глаза ВФ. При определении значения точного времени и ФВ выяснилось, что графики К–М имеют разный временной отступ от нулевой точки. Это время представили как 1-ю стадию повреждения МЦР (ЭД) (подробнее — в разделе обсуждение). После этого периода на 100%-линии появляется точка отсчета и прямая линия 100% результата. Все субъекты выборки «живы», процессы восстановления функций эндотелия и деструкции у них уравнивают друг друга, клиника заболевания отсутствует. Этот период оценили как 2-ю стадию ЭД.

При дальнейшем влиянии триггеров на ткань органа-мишени нарушается равновесие функций эндотелия, процессы деструкции начинают доминировать. Появляются исходы — «отказы» — первые клинические признаки, но они имеют небольшую вероятность, единичны, так как процессы восстановления ещё достаточны. На диаграмме К–М этот период отображается ступенью, некоторым смещением графика от 100% результата по мере нарастания мощности триггера и процессов повреждения в эндотелии. Это время считали 3-ей стадией — субкомпенсации ЭД. Далее деструкция начинает доминировать над процессами восстановления и достигает срыва систем компенсации. Появляется явная клиническая картина болезни.

Она совпадает по времени с 4-й стадией ЭД. На графике происходит резкое падение ФВ и существенное возрастание числа «отказов» [4, 5, 22, 23].

Результаты исследования кривых К–М каждого года жизни в значениях 23–35, 37, 48–58, 60, 61, 63 лет показаны в таблице. Проводя исследование ФР, следует помнить, что ВФ в конкретном значении всегда будет присутствовать у пациента и при наличии других ФР они могут взаимодействовать друг с другом. При взаимодействии ФР влияние на конечную точку исходит от составленной переменной из 2-х и более похожих независимых переменных и их суммарный эффект отличается от эффекта собственного [11, 23–25]. Это нужно учитывать, когда ставится задача изучить влияние какого-либо фактора в чистом виде.

Математические методы изучения ЭД и кривые К–М показали, что стадии повреждения МЦР (ЭД) у хронологических типов (ХТ) ВФ различаются по длительности и силе эффекта повреждения, что подтверждает исключительность каждого года жизни как самостоятельного ФР.

У ВФ 35, 49, 53, 55, 60, 63 года отсутствует 2-я стадия ЭД. ФВ в точке последнего дня 1-й стадии ЭД исходно определяется <100%.

ВФ 23–28, 30, 31, 33 не имеют 3-й стадии ЭД.

ВФ 23–25, 27, 29, 31, 60, 63 года не имеют 4-ой стадии ЭД.

ВФ: 23–25, 27, 31 год имеют персистирующее течение 1-й стадии ЭД — повышение синтетической активности эндотелиоцитов (ЭЦ), без истощения и повреждения ультраструктурных элементов клетки и без её гибели. В возрасте 26, 28, 30, 32–37, 48–52, 56, 57, 61 год 4-я стадия ЭД совершается мгновенно (продолжительность $t^4=0$ и сведена к одной точке).

В возрасте 29, 60, 63 года эффект повреждения не переходит из 3-й в 4-ю стадию ЭД и персистирует в 3-й стадии.

ВФ 26, 28–30, 32–35, 37, 50 лет, согласно предложенной оценке, имеют слабый эффект повреждения, ФВ $\geq 90\%$.

Таблица. Оценка возрастного фактора в модели К–М.
Table. Assessment of the age factor in the Kaplan–Meier model.

Годы Years	РП I–II / <i>RP I–II</i>				OP RR	Σt^{1-2} / Отказы Σt^{1-2} / Failures	Σt^{1-3} / Отказы Σt^{1-3} / Failures	Σt^{1-4} / Отказы Σt^{1-4} / Failures	Конец кривой End of curve
	$t^1/\Phi B$ t^1/SF	$t^2/\Phi B$ t^2/SF	$t^3/\Phi B$ t^3/SF	$t^4/\Phi B$ t^4/SF					
23	60	1824	–	–	–	1884	1884	1884	1884
	100	100	–	–		0	0	0	
24	60	1614	–	–	–	1674	1674	1674	1674
	100	100	–	–		0	0	0	
25	60	1824	–	–	–	1884	1884	1884	1884
	100	100	–	–		0	0	0	
26	60	1614	–	0	–	1674	1674	0	1674
	100	100	–	99,58		0	0	0,42	
27	60	1927	–	–	–	1987	1987	1987	1987
	100	100	–	–		0	0	0	
28	60	1614	–	0	–	1674	1674	1674	1674
	100	100	–	99,54		0	0	0,46	
29	91	243	1340	–	–	334	1674	1674	1674
	100	100	99,65	99,65		0	0,35	0,35	
30	60	1614	–	0	–	1674	1674	1674	1674
	100	100	–	99,50		0	0	0,50	
31	60	1614	–	–	–	1674	1674	1674	1674
	100	100	–	–		0	0	0	
32	60	123	1491	0	–	183	1674	1674	2019
	100	100	99,58	99,06		0	0,42	0,94	
33	60	1614	–	0	–	1674	1674	1674	1909
	100	100	–	99,32		0	0	0,68	
34	60	274	1340	0	–	334	1674	1674	1674
	100	100	99,52	98,40		0	0,48	1,60	
35	122	–	1552	0	–	122	1674	1674	1674
	100	99,50	99,50	98,93		0,50	0,50	1,07	
37	60	31	1583	0	–	91	1674	1674	1691
	100	100	99,50	98,88		0	0,50	1,12	
48	91	31	1552	0	2,12 1,31–3,42	122	1674	1674	1674
	100	100	94,59	89,54		0	5,41	10,46	
49	122	–	1552	0	2,66 1,78–3,98	122	1674	1674	2000
	100	99,52	96,27	86,94		0,48	3,73	13,06	
50	275	9	1390	0	1,88 1,15–3,10	284	1674	1674	1991
	100	100	97,25	91,00		0	2,75	9,00	

Таблица. Продолжение
Table. Continuation

Годы Years	РП I-II / RP I-II				ОР RR	Σt^{1-2} / Отказы Σt^{1-2} / Failures	Σt^{1-3} / Отказы Σt^{1-3} / Failures	Σt^{1-4} / Отказы Σt^{1-4} / Failures	Конец кривой End of curve
	t^1 /ФВ t^1 /SF	t^2 /ФВ t^2 /SF	t^3 /ФВ t^3 /SF	t^4 /ФВ t^4 /SF					
51	213	62	1399	0	2,78 1,89-4,08	275	1674	1674	1674
	100	100	96,55	87,72		0	3,45	12,28	
52	60	123	1491	0	3,11 2,12-4,58	183	1674	1674	1899
	100	100	93,04	85,78		0	6,96	14,22	
53	60	–	1614	25	2,54 1,64-3,94	60	1674	1699	1758
	100	99,45	97,63	44,25		0,55	2,37	55,75	
54	60	31	1583	74	3,69 2,76-4,92	91	1674	1748	1856
	100	100	87,02	38,68		0	12,98	61,32	
55	60	–	1614	106	3,20 2,21-4,62	60	1674	1780	1780
	100	99,53	88,13	0		0,47	11,87	100	
56	60	215	1399	0	3,22 2,04-5,09	275	1674	1674	1674
	100	100	82,75	79,38		0	17,25	20,62	
57	60	62	1552	0	2,70 1,26-5,79	122	1674	1674	1674
	100	100	91,21	82,52		0	8,79	17,48	
58	60	215	1399	256	3,24 1,50-6,76	275	1674	1930	1930
	100	100	91,32	0		0	8,68	100	
60	190	–	1484	–	6,49 2,46-17,13	190	1674	1674	1674
	100	90,91	61,36	61,36		9,09	38,64	38,64	
61	183	30	1461	0	4,75 1,37-16,46	213	1674	1674	1674
	100	100	88,89	71,11		0	11,11	28,89	
63	303	–	365	–	7,89 1,59-39,24	303	668	668	668
	100	66,66	66,66	66,66		33,34	33,34	33,34	

Примечание: ФВ — функция выживания, отказы — противоположная величина ФВ, ОР — относительный риск.

Эффект разрушения:

- — сильный, ФВ 0%...69,90%; отказы 30,1%...100%;
- — умеренный, ФВ 70%...89,9%; отказы 10,1%...30%;
- — слабый, ФВ 90%...99,9%; отказы 0,1%...10%.

Время: t^1 — дни 1 стадии ЭД; t^2 — дни 2 стадии ЭД; t^3 — дни 3 стадии ЭД; t^4 — дни 4 стадии ЭД.

Note: SF — survival function, failures — inverse SF values, RR — relative risk, ED — endothelial dysfunction.

Destruction effect:

- — strong, SF 0%...69.90%; failures 30.1%...100%
- — moderate, SF 70%...89.9%; failures 10.1%...30%
- — weak, SF 90%...99.9%; failures 0.1%...10%

Time: t^1 — days of ED stage 1; t^2 — days of ED stage 2; t^3 — days of ED stage 3; t^4 — days of ED stage 4.

ВФ 48, 49, 51, 52, 56, 57, 61 лет имеют умеренный эффект повреждения. ФВ составляет 70%...89,9%.

ВФ 53–55, 58, 60, 63 лет обладают сильным эффектом повреждения. ФВ ≤ 69,9%.

Максимальным эффектом повреждения обладают ВФ 55, 58 лет: ФВ = 0%. Отказы 100%, что совпадает с данными Фролова М.А. [2] — быстрое нарастание возрастных изменений на глазном дне начинается после 55 лет. Резкий скачок старческих изменений происходит в 60–65 лет, после 75 лет дегенерация замедляется (таблица).

Течение ЭД в отдельные годы ВФ различается, кроме ВФ 35 и 49 лет, 26 и 33 года, у которых стадии ЭД совпадают по длительности. Это может проявиться в эти годы жизни выявлением идентичных морфологических и биохимических процессов. Поражение МЦР глаза ВФ происходит неравномерно, но прогрессирует во времени (таблица, рис. 1–6).

Динамические графики процессов старения МЦР глаза могут стать отправной точкой для проведения прицельных исследований специфических ультраструктурных и биохимических процессов дегенерации во времени в живой эндотелиальной клетке МЦР на глазном дне и их количественных показателей на разных стадиях повреждения. Это обусловлено тем, что всякое утверждение, опирающееся на согласованное логическое рассуждение, непротиворечащее накопленным знаниям, требует подтверждения или опровержения через практические исследования [26].

Обсуждение

По данным Aird W.C., Neil S.G., Vane J. [19–21], ЭД под влиянием факторов среды формируется последовательно. В 1-ю стадию ЭД синтетическая активность ЭЦ возрастает. Следующая, 2-я стадия — дисбаланс синтеза факторов регуляции гемостаза, повышение проницаемости клетки; 3-я стадия — дистрофия, истощение, быстрый апоптоз ЭЦ; 4-я стадия — системная ЭД. По данным Eliasieh K. et al., ремоделирование стареющей сетчатки проявляется активными структурными преобразованиями, клеточными альтерациями и апоптозом, увеличением отношения толщины стенки к просвету сосуда [6]. Описаны 3 типа ЭЦ при атерогенезе каротидного синуса. К 1-му типу отнесли ровные тёмные уплощенные клетки с широкими зонами контактов клеток между собой. Многочисленный 2-й тип составляли увеличенные неправильные клетки с выростами цитоплазмы добавочных контактов, небольшими зонами слипания и расхождения контактов. 3-й тип представляли очень светлые увеличенные ЭЦ, располагающиеся рядом или в зоне дефекта пласта эндотелия. Они обнаруживались в созависимом количестве с размером

повреждения. Все типы ЭЦ отличались ультраструктурной организацией (от нормы, до гипертрофии и дистрофии) и имели разную активность их синтеза [27]. Также выявлена взаимосвязь между дисметаболическими нарушениями, курением и другими ФР с маркерами ЭД при коронарных событиях, которая проявлялась числом десквамированных ЭЦ и их ростом в ходе оценочных проб стадий ЭД. Это показывает неоднородность ЭД, разную степень её выраженности и связь с клинической формой заболевания. Авторы выделили компенсированную и декомпенсированную стадии ЭД [28]. Drexler H., Vanchutte P.M., Volpe M., Cosentino F. считают, что триггерные факторы среды формируют ЭД, влияя на стенку сосуда — процесс подвижный и саморегулирующийся [29–31]. Длительное действие ФР ведёт к нарушению регуляции функций эндотелия и к латентной (компенсированной) ЭД. Она может длительно сохраняться в таком виде, заявлять о себе ростом утраченных ЭЦ и маркёров ЭД, но постепенно последовательно ведёт к прогрессированию патологии, срыву компенсации, дестабилизации функций эндотелия и массивной гибели ЭЦ.

Авторы считают эти проявления острой (декомпенсированной) формой, предполагая существование промежуточной (субкомпенсированной) формы ЭД. Она проявляется ростом апоптоза ЭЦ < 100% от контроля. Превышение 100% порога считают развитием острой формы заболевания и выделяют последовательно компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную (острую) формы ЭД, не исключая, что переход скрытого течения ЭД к острому периоду может протекать без промежуточной стадии [29–31]. Климов В.А. считает, что ЭД в фетоплацентарном комплексе протекает последовательно через гиперактивацию, напряжение, истощение при патологической беременности [32]. Жевак Т.Н. и др. [33] показали нарастание маркёров ЭД параллельно стадиями развития В-клеточного хронического лимфолейкоза. Олжаев С.Т. и др. обнаружили связь содержания маркеров ЭД и апоптозных ЭЦ в сравнении с контролем при раке желудка III–IV стадии [34]. ЭД начинает проявляться на I стадии хронической болезни почек (ХБП) [35]. У лиц с V стадией ХБП содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) возрастает в 2,5 раза, концентрация NO снижается. Соотношение NO/ЭТ-1 снижается в 5,5 раз в сравнении с контролем, что подтверждает прогрессирование стадий ЭД и клинических стадий ХБП. Стадийное течение ЭД показано и нами при формировании сниженной скорости клубочковой фильтрации [22] и РП I–II под воздействием других деструктивных ФР [23]. ССЗ появляются и формируются задолго до проявления клиники [36]. Их специфические доклинические проявления ЭД и их патогенетическая доклиническая коррекция остаются

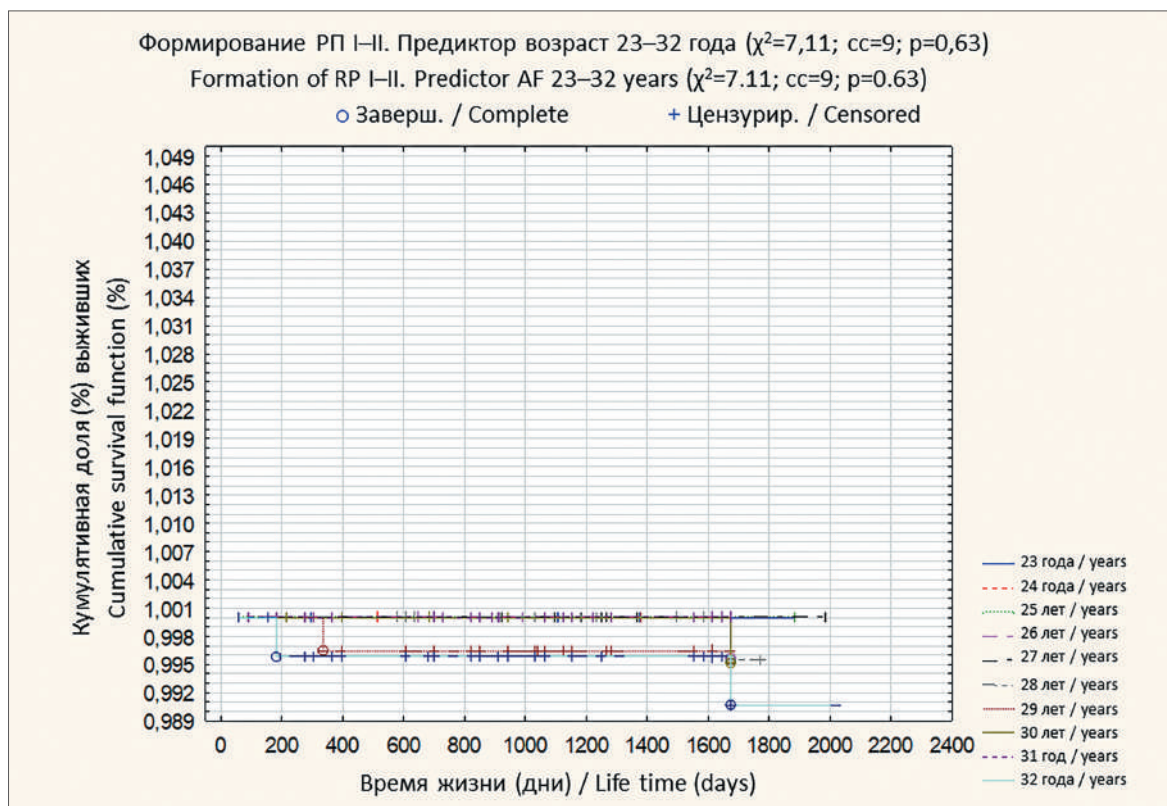


Рис. 1. ФВ в зависимости от воздействия ВФ 23–32 года. РП I–II.

Fig. 1. Survival function depending on AF 23–32 years. RP I–II.

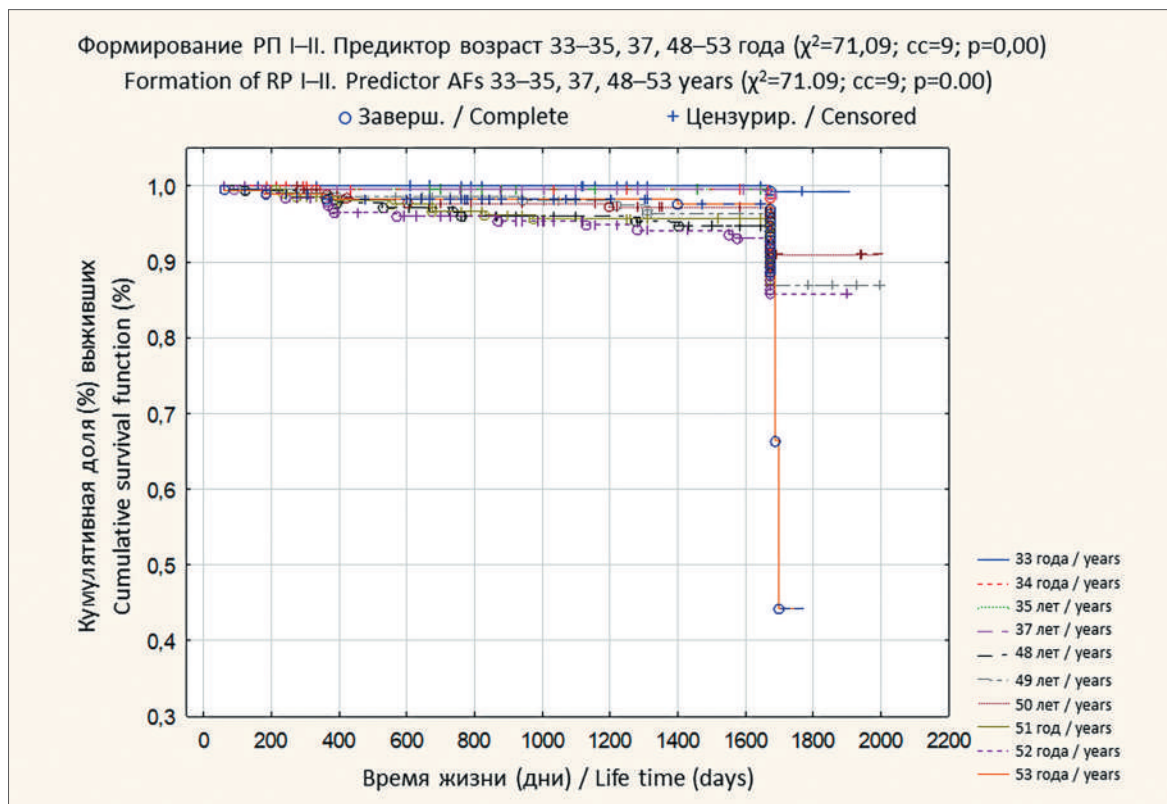


Рис. 2. ФВ в зависимости от воздействия ВФ 33–35, 37, 48–53 лет. РП I–II.

Fig. 2. Survival function depending on AFs 33–35, 37, 48–53 years. RP I–II.

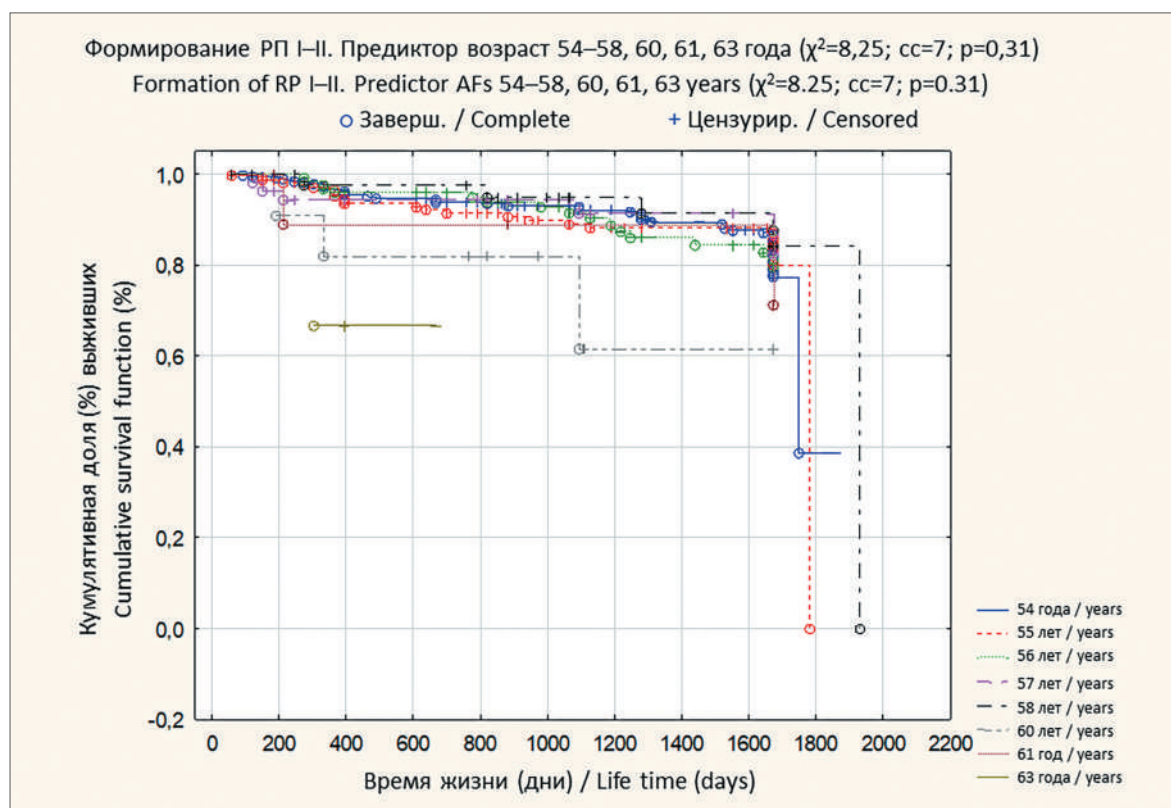


Рис. 3. ФВ в зависимости от воздействия ВФ 54–58, 60, 61, 63 года. РП I–II.

Fig. 3. Survival function depending on AFs 54–58, 60, 61, 63 years. RP I–II.

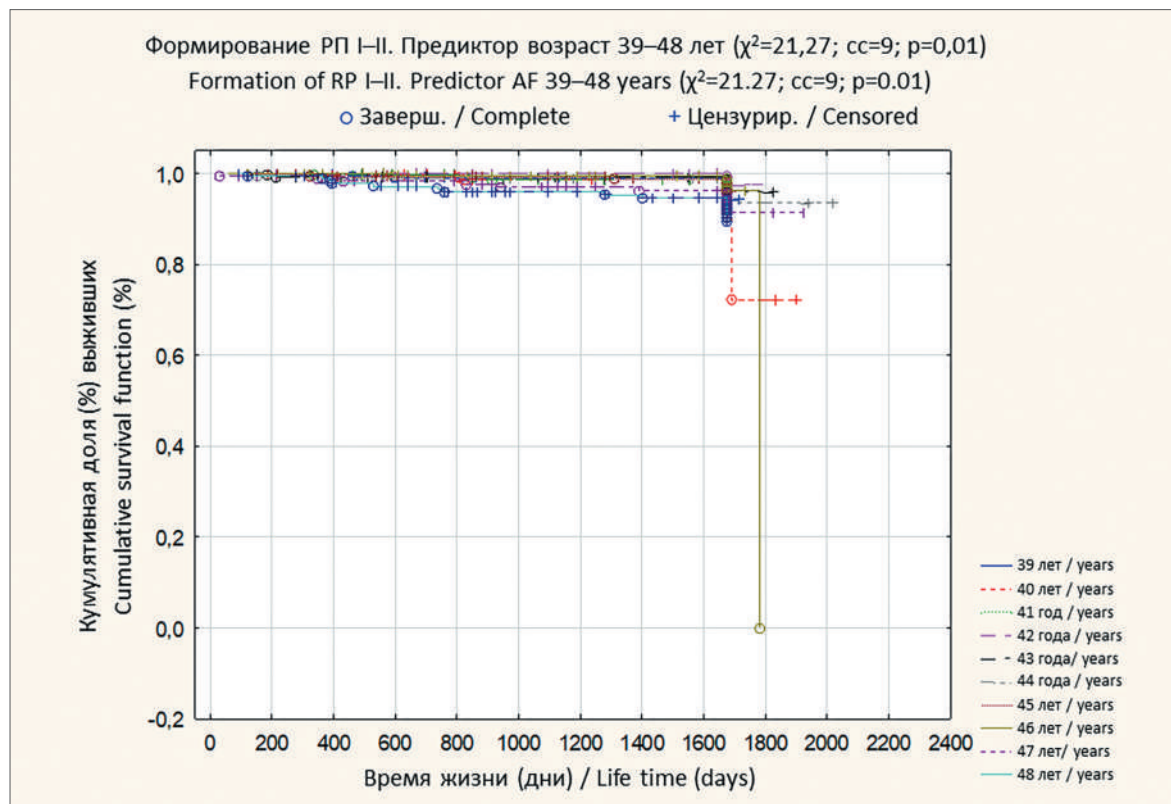


Рис. 4. ФВ в зависимости от воздействия ВФ 39–48 лет. РП I–II.

Fig. 4. Survival function depending on AF 39–48 years. RP I–II.

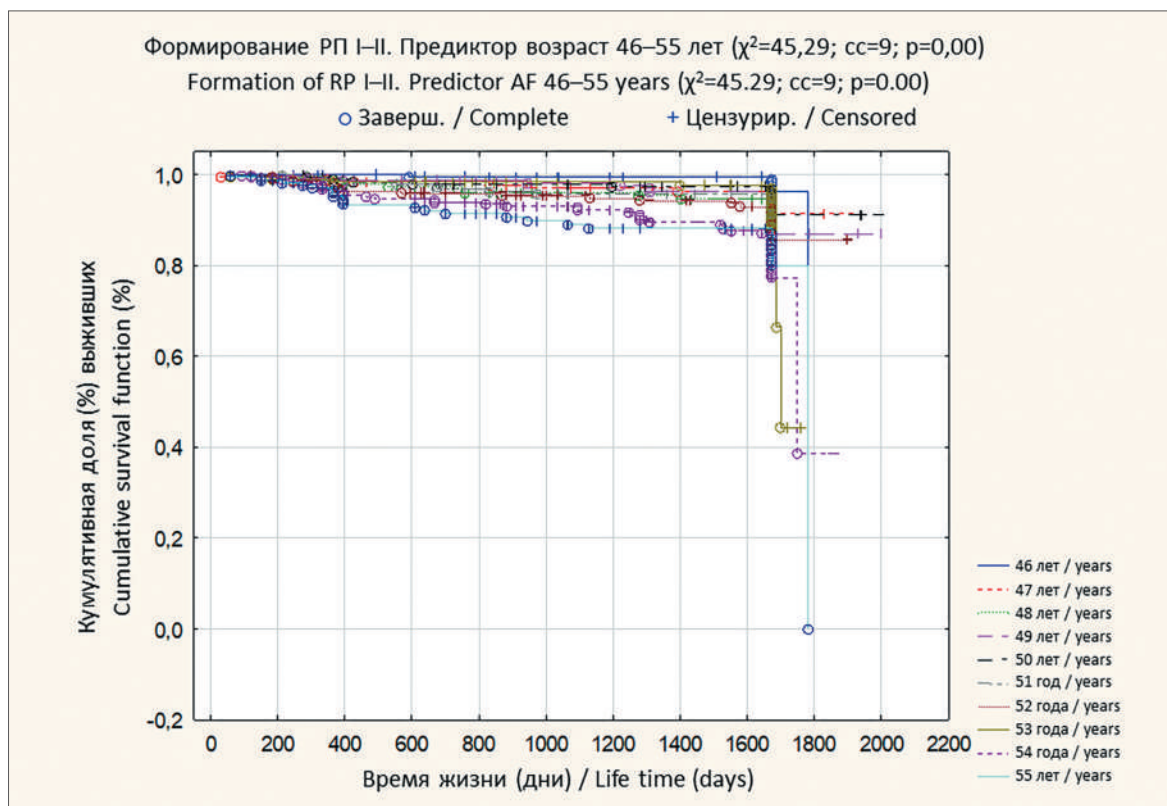


Рис. 5. ФВ в зависимости от воздействия ВФ 46–55 лет. РП I-II.

Fig. 5. Survival function depending on AF 46–55 years. RP I-II.

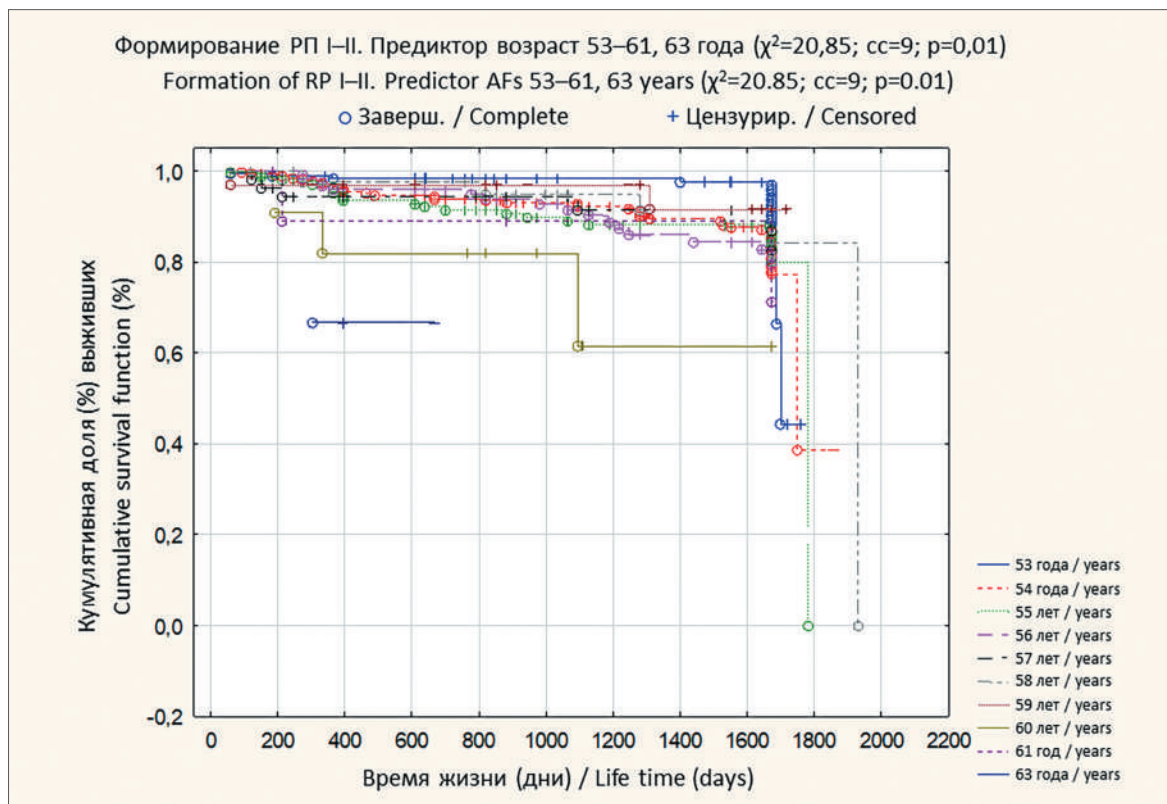


Рис. 6. ФВ в зависимости от воздействия ВФ 53–61, 63 года. РП I-II.

Fig. 6. Survival function depending on AFs 53–61, 63 years. RP I-II.

не изученными [37]. Deanfield J. et al. в анализе исследований ЭД пришли к выводу об отсутствии оптимальной методологии изучения ЭД и отсутствии её чётких диагностических критериев [38]. Это общая нерешенная проблема. Необходимы новые, в том числе и нестандартные подходы к ее решению. Для этого мы использовали статистические математические методы, которые могут применяться независимо от области и способов их приложения. Аппарат математики предназначен и применяется для изучения областей реальности, неизвестных и недоступных для их обнаружения по причине несовершенства современных технических средств и этой эффективностью математики мы воспользовались и смогли показать ЭД в сетчатке глаза под влиянием ФВ от 23 до 63 лет. Поэтому необходимо продолжить изучение ВФ с помощью анализа выживаемости в модели пропорционального риска Кокса с целью выяснения его других возможных качеств и ориентировочных идентификационных признаков в помощь будущим исследователям.

Заключение

Течение ЭД при воздействии ВФ РП I–II в различные годы жизни различается. При рассмотрении процессов старения в долгосрочной перспективе (в отдельных диапазонах ВФ) ЭД также может отличаться. Формирование индивидуальных процессов старения МЦР глаза не исключается при уникальном наборе других ФР РП I–II [23] в каждом частном случае и их взаимодействии с конкретным ХТ ВФ.

Литература

1. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 1(105):7-94.
2. 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.
3. Вишневецкая В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст. *Врачебная практика* 2003; 4:5-10.
4. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ 2017; 192.
5. Лазуткина А.Ю. Кардиореноцереброваскулярный континуум (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей & Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек). Хабаровск: ДВГМУ 2019; 276.
6. Eliasieh K., Liets L.C., Chalupa L.M. Cellular reorganization in the human retina during normal ageing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(6):2824-2830. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1228>
7. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н., Титаренко А.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2016; 15(4):5-16. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2016-15-4-5-16>
8. Dziedzic J., Zaleska-Żmijewska A., Szaflik J.P., Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of arterial hypertension on the eye: a review

Отличия влияния отдельных ХТ ВФ на состояние МЦР глаза заключаются в стадиях течения ЭД, их числе, длительности, динамике ФВ на этих этапах, размере эффекта повреждения, в вероятности появления РП I–II и в скорости достижения конечного события.

Время появления явных клинических проявлений РП I–II и, вероятно, необратимых нарушений в поврежденной клетке большинства ХТ ВФ наступает с 1674 дня — вероятного предела срока жизни ЭЦ [39]. Появление первых деструктивных изменений в эндотелии МЦР в 3-ю стадию ЭД при воздействии ХТ ВФ различно. Мощность первого эффекта повреждения их также различается, как и мощность окончательных старческих процессов 4-й стадии ЭД.

Полученные данные подчеркивают важность изучения специфических маркеров ЭД ХТ ВФ, динамики их качественных и количественных биохимических и/или ультраструктурных значений в клетке в процессе формирования и прогрессирования РП I–II. Это необходимо для восстановления функции клетки и ткани сетчатки глаза в целом, а также для проведения персонализированного доклинического лечебно-профилактического вмешательства в каждом частном случае старения МЦР глаза до возникновения необратимых изменений [23].

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.

References

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 1(105):7-94.
2. Frolov M.A., Gonchar P.A., Boryanova N.V., Radish B.B. Applying of point system in evaluation of some gerontological change in the eye of ophthalmological profile patients. *RUDN Journal of Medicine* 2011; 1:78-81.
3. Vishnevskaya V.Yu. Endothelial dysfunction and age. *Medical practice [Vrachebnaya praktika]*. 2003; 4:5-10.
4. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Kontinuum vnezapnoi serdechnoi smerti [The continuum of sudden cardiac death]. Khabarovsk, FESMU, 2017. 192 p.
5. Lazutkina A.Yu. Kardiorenocerebrovaskularniy kontinuum (Kontinuum khronicheskikh obliteriruyushhih zabolevaniy arterii nizhnih konechnostei & Vozvrashchenie k vnezapnoi serdechnoi smerti i khronicheskoi bolezni pochek) [Cardiorenocerebrovascular continuum: (Continuum of chronic obliterating lower extremity arteries & Return to sudden cardiac death and chronic kidney disease)]. Khabarovsk, FESMU, 2019. 276 p.
6. Eliasieh K., Liets L.C., Chalupa L.M. Cellular reorganization in the human retina during normal ageing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(6):2824-2830. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1228>
7. Astakhov Yu.S., Tultseva S.N., Titarenko A.I. The role of endothelium dysfunction in the pathogenesis of vascular ocular diseases. *Regional Blood Circulation and Microcirculation* 2016; 15(4):5-16. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2016-15-4-5-16>
8. Dziedzic J., Zaleska-Żmijewska A., Szaflik J.P., Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of arterial hypertension on the eye: a review

- of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit* 2022; (28):e935135. <https://doi.org/10.12659/MSM.935135>
9. Приказ Минздрава России от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой»
 10. Лазуткина А.Ю. Старение сетчатки глаза. Сообщение 1. *Национальный журнал глаукома* 2025; 24(1):15-23. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-1-15-23>
 11. 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.
 12. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение* 2017; 3:5-31.
 13. Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных. STATISTICA. StatSoft, 1995:3473-3534.
 14. DATAtab Team (2025). DATAtab: Online Statistics Calculator. DATAtab e.U. Graz, Austria. <https://datatab.net>
 15. Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Петрухина А.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2019; 59(1S):53-64. <https://doi.org/10.18087/cardio.2637>
 16. Богущ Т.А., Башарина А.А., Романов И.П., Гришанина А.Н., Богущ Е.А., Щербakov А.М., Равчеева А.Б., Ли А., Косоруков В.С. Иммунофлуоресцентный анализ экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа в ткани немелкоклеточного рака легкого». *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия*. 2024; 65(3):218-227. <https://doi.org/10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-3-218-227>
 17. Schächinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101(16):1899-1906. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1899>
 18. Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М: Практическая медицина 2011; 480.
 19. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med* 2004; 32 (Suppl. 5):271-279.
 20. Heil S.G., De Vriese A.S., Kluijtmans L.A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H.J. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor. (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2004; 50(8):911-916.
 21. Vane J., Anngard E.E., Botting R.M. Regulatory function of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323(1):27-36. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007053230106>
 22. Лазуткина А.Ю. Патогенетические механизмы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез* 2023; 21(3):19-27. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2023.03.19-27>
 23. 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>
 24. Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под ред. В.П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М: ГЕОТАР Медиа 2010; 167.
 25. 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.
 26. Бабайлов В.К., Лебедева Л.В., Журавка Е.Н. К проблеме дефиниции гипотезы. *Бизнес Информ* 2009; 1:146.
 27. Евдокименко А.Н. Ультраструктурные изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2015; 11:639-647.
 - of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit* 2022; (28):e935135. <https://doi.org/10.12659/MSM.935135>
 9. 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»
 10. Lazutkina A.Yu. Aging of the retina. Report 1. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2025; 24(1):15-23. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-1-15-23>
 11. 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.
 12. Sharashova E.E., Kholmatoeva K.K., Gorbatoeva M.A., Grzhibovskiy A.M. Application of multiple linear regression analysis in health care using SPSS statistical software package. *Science & Healthcare* 2017; 3:5-31.
 13. Survival analysis and regression for censored data. STATISTICA. StatSoft, 1995:3473-3534.
 14. DATAtab Team (2025). DATAtab: Online Statistics Calculator. DATAtab e.U. Graz, Austria. <https://datatab.net>
 15. Protasov V.N., Narusov O.Yu., Skvortsov A.A., Protasova D.E., Kuznetsova T.V., Petrukhina A.A., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Multi-marker Approach in Risk Stratification of Patients with Decompensated Heart Failure. *Kardiologiya* 2019; 59(1S):53-64. <https://doi.org/10.18087/cardio.2637>
 16. Bogush T.A., Basharina A.A., Romanov I.P., Grishanina A.N., Bogush E.A., Scherbakov A.M., Ravcheeva A.B., Lee A., Kosorukov V.S. Immunofluorescence analysis of estrogen receptors alpha expression in non-small cell lung cancer tissue. *Moscow University Chemistry Bulletin. Series 2* 2024; 65(3):218-227. <https://doi.org/10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-3-218-227>
 17. Schächinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101(16):1899-1906. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1899>
 18. Lang T., Sesik M. How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. Ed. Leonov V.P. Moscow, Practical medicine, 2011. 480 p.
 19. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med* 2004; 32 (Suppl. 5):271-279.
 20. Heil S.G., De Vriese A.S., Kluijtmans L.A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H.J. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor. (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2004; 50(8):911-916.
 21. Vane J., Anngard E.E., Botting R.M. Regulatory function of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323(1):27-36. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007053230106>
 22. Lazutkina A.Yu. Pathogenetic mechanisms of reduced glomerular filtration rate. *Patogeneiz [Pathogenesis]* 2023; 21(3):19-27. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2023.03.19-27>
 23. Lazutkina A.Yu. Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors. *Atherosclerоз*. 2023; 19(4):385-403. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403>
 24. Petri M.A., Sebin K. Medical Statistics at a Glance. Transl. ed. Leonov V.P. 2nd ed., revised and enhanced. Moscow, GEOTAR Media, 2010. 167 p.
 25. 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.
 26. Babaylov V.K., Lebedeva L.V., Zhuravka E.N. [Problem of hypothesis definition]. *Biznes Inform* 2009; 1:146.
 27. Evdokimenko A.N. Ultrastructural changes of endothelium in unstable atherosclerotic plaques of carotid sinus. *International journal of applied and fundamental research* 2015; 11:639-647.

28. Омеляненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров С.Б., Плеханов В.Г. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. *Российский кардиологический журнал* 2003; 4:36-40.
29. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc Res* 1999; (43):572-579. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00152-2](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00152-2)
30. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ Heart J* 1997; 18(Suppl. E): E19-E29.
31. Volpe M., Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(Suppl. 2):S45-S48. <https://doi.org/10.1097/00005344-200000002-00011>
32. Климов В.А. Эндотелиальная дисфункция при осложнённом течении беременности. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України* 2014; 33/34(1/2):165-167.
33. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Бизенкова М.Н. Роль нарушения функциональной активности эндотелия в патогенезе хронического лимфолейкоза на различных стадиях его развития. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования* 2015; (1-6):1156-1160.
34. Олжаев С.Т., Карибаев К.Р. Эндотелиальная дисфункция у больных раком желудка: зависимость от стадии образования. *Вестник Новгородского государственного университета* 2017; 106(8):32-36.
35. Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(2):48-52. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52>
36. Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив* 2021; 93(1):4-6. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200543>
37. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундаментальные исследования* 2014; 4-1:198-204.
38. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., et al. Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(1): 7-17. <https://doi.org/10.1097/00004872-200501000-00004>
39. Лазуткина А.Ю. Формирование и прогрессирование микроальбуминурии. *Артериальная гипертензия* 2024; 30(6):562-576. <http://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2418>
28. Omelyanenko M.G., Sukhovey N.A., Nazarov S.B., Plekhanov V.G. Clinical significance of endothelial dysfunction in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome in subjects under 55 years of age. *Russian Journal of Cardiology* 2003; 4:36-40.
29. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc Res* 1999; (43):572-579. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00152-2](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00152-2)
30. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ Heart J* 1997; 18(Suppl. E): E19-E29.
31. Volpe M., Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(Suppl. 2):S45-S48. <https://doi.org/10.1097/00005344-200000002-00011>
32. Klimov V.A. Endothelial dysfunction in complicated pregnancy. *Collection of scientific papers of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine* 2014; 33/34(1/2):165-167.
33. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Bizenkova M.N. The role of impaired functional activity of the endothelium in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia at various stages of its development. *Medical Sciences. Basic research* 2015; (1-6):1156-1160.
34. Olzhaev S.T., Karibaev K.R. Endothelial dysfunction in patients with stomach cancer: dependence on the stage of malignant neoplasm. *Vestnik of Novgorod State University* 2017; 106(8):32-36.
35. Makarova T.P., Melnikova Yu.S. Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018; 63(2):48-52. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52>
36. Boytsov S.A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Therapeutic archive* 2021; 93(1):4-6. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200543>
37. Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoyeva E.A., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction. *Basic research* 2014; 4-1:198-204.
38. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., et al. Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(1): 7-17. <https://doi.org/10.1097/00004872-200501000-00004>
39. Lazutkina A.Yu. Formation and progression of microalbuminuria. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension* 2024; 30(6):562-576. <http://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2418>