

Старение сетчатки глаза. Сообщение 3

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 3.

Национальный журнал глаукома. 2025; 24(3):11-20.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить процессы формирования и прогрессирования ретинопатии I-II степени (РП I-II) под влиянием возрастного фактора (ВФ).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ. Хронологические годы (ХГ) жизни ВФ в математических моделях показали взаимоисключающий результат и таким образом проявили статистическую неоднородность и свои специфические идентификационные признаки триггерного фактора, по которым их можно обнаружить в клетке и изучить их эффект повреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Формирование РП в различные ХГ жизни отличается и определяется влиянием конкретного года жизни как самостоятельного отдельного триггерного фактора. При рассмотрении влияния ВФ в определенных диапазонах оно также может различаться. В основе процессов повреждения сетчатки глаза начальных стадий ВФ лежит постепенная утрата нервно-сосудистых образований (НСО) микроциркуляторного русла (МЦР). Это показывает необходимость выяснения специфических количественных и качественных значений ультраструктурных и биохимических маркеров старения нервной и эндотелиальной клетки МЦР глаза в разные ХГ для восстановления нормальной функции МЦР и пораженного органа в целом, сдерживая или обращая вспять старческие болезни до утраты НСО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ретинопатия, эндотелиальная дисфункция, предикторы, возраст, старение, нервные терминалы, интраспинальный орган, микроциркуляторное русло, нейрон, эндотелиоцит

Для контактов:

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

ORIGINAL ARTICLE

Aging of the retina. Report 3

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 3. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2025; 24(3):11-20.

Abstract

PURPOSE. To study the development and progression of stage I-II retinopathy (RP I-II) under the influence of the age factor (AF).

METHODS. A statistical analysis was conducted on a naturalistic cohort of initially healthy 7959 male members of locomotive crews of the Transbaikal Railway aged 18–66 years, observed from 2008 to 2013. The study assessed the development and progression of RP I-II under the influence of AF. Stepwise multifactorial analysis, 2×2 contingency tables, Kaplan–Meier and Cox proportional hazards models were applied. Relative risk was also calculated.

RESULTS. Chronological years (CYs) of life, as indicators of the age factor, produced mutually exclusive outcomes in mathematical models, thus revealing statistical heterogeneity and demonstrating specific identifying characteristics of a trigger factor, by which they can be detected in the cell and their damaging effect studied.

CONCLUSION. The formation of RP differs across specific CYs of life and is determined by the influence of each year as an independent trigger factor. The impact of the AF may also vary across specific ranges. The underlying process of early-stage retinal damage due to aging is the gradual loss of neurovascular structures (NVs) of the microcirculatory bed (MCB). These findings highlight the need to identify specific quantitative and qualitative ultrastructural and biochemical markers of aging in neural and endothelial cells of the ocular MCB at different CYs of life, which is crucial for restoring normal MCB and retinal function and potentially delaying or reversing age-related diseases before the irreversible loss of NVs.

KEYWORDS: retinopathy, endothelial dysfunction, predictors, age, aging, nerve terminals, intraspinal organ, microvasculature, neuron, endothelial cell.

Ретинопатия (РП) III–IV стадий является предвестником неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [1]. Изменения сетчатки I–II стадии могут быть обусловлены возрастным фактором (ВФ) [2], предшествовать сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и поражению органов-мишеней — сердца, почек, крупных артерий [3]. Старение сетчатки глаза сопровождается эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [4]. Однако прогностическая значимость ВФ в разные хронологические годы (ХГ), их морфологический и биохимический облик остаются неизученными. Любые знания в этой области актуальны, полезны и востребованы, так как решение вопросов старения является одной из самых давних, желаемых и главных задач человечества [5].

Цель — выяснить процессы формирования и прогрессирования РП I–II стадий под влиянием ВФ на примере 7959 работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги — изначально здоровых мужчин 18–66 лет без ССЗ.

Материалы и методы

В проспективном исследовании 2008–2013 гг участвовали 7959 РЛБ [3], у которых на конец наблюдения в границах ВФ 26–63 года выявили 337 случаев РП I–II [6, 7]. Определение РП I–II гарантировал приказ [8], 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 оценке двусторонним точным критерием Фишера в таблице 2×2 каждого года жизни РЛБ как отдельного ВФ РП I–II значимые различия выявили для ХГ: 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. Каждому ХГ ВФ оценили отношение рисков (ОР). ХГ 26–46 лет не имели значимой оценки ОР. ХГ 38, 42, 45, 59 лет не имели значимой оценки ОР и не были включены МА в модель предикторов РП I–II [6]. Вместе с тем, в нашу выборку

при ее формировании вносилась информация о периодах времени от начала наблюдения РЛБ до возникновения конечного исхода или последнего контакта с каждым РЛБ. Это позволило выполнить правила изготовления выборки, созданной для проведения анализа выживаемости и изучить исход РП I–II в группе РЛБ в период скрытого течения до появления клинических проявлений под влиянием разных факторов риска (ФР) [6, 7, 9, 10], в том числе ВФ. В анализе выживаемости цензурированные данные в моделях Каплана – Мейера (К–М) отражают процесс, который во время последнего обследования пациента не заканчивается наступлением изучаемого исхода. Для этих данных можно определить функцию выживания (ФВ) [11], так как в существующей базе данных каждое наблюдение содержит только один временной интервал. В формуле ФВ перемножаются вероятности выживания в каждом временном интервале: $S(t) = \prod_{j=1}^t [(n-j)/(n-j+1)]^{\sigma(j)}$. В ней: $S(t)$ — оценка ФВ, n — число всех событий, j — номер отдельного события; $\sigma(j)=1$, если j -е событие — это «отказ», т.е. изучаемый исход (РП I–II), и 0, если j -е событие — это потеря наблюдения, т.е. цензурирование. Π — произведение по всем наблюдениям j , состоявшимся к моменту t . Такая оценка ФВ является множительной и впервые была предложена в 1958 г. Капланом и Майером [12]. В анализе выживаемости, исследующим закономерности появления и формирования во времени изучаемого исхода у лиц выборки [13] по кривым К–М установили влияние каждого ХГ ВФ на функцию выживания (ФВ — вероятность отсутствия РП I–II в группе РЛБ) и ее антиподы — «отказы» (вероятность возникновения РП I–II) [12]. Это позволило определить время, стадии, последовательность формирования РП I–II, нарастание деструкции во времени под влиянием каждого ХГ ВФ. Графики К–М, значимые по Z - и p -значениям из диапазона 18–66 лет построили для каждого ХГ ВФ: 23–35, 37, 48–58, 60, 61, 63 лет [7, 12]. Их подробные результаты показаны за пределами данной публикации [3, 7]. В табл. 1 показано t^4 — время (день) формирования IV стадии ЭД с начала наблюдения (влияния) ХГ ВФ и максимальный его эффект воздействия (процент отказов), следствие возрастной убыли нервно-сосудистых образований (НСО). Подавляющее большинство ХГ ВФ показывают максимальный эффект влияния и убыли эндотелиоцитов (ЭЦ), формирующийся на 1674 день влияния фактора, что может указывать на временной резерв устойчивости клетки к повреждающему воздействию и срок перехода дисфункции в необратимые изменения и апоптоз [10, 14]. ХГ ВФ 23–25, 27, 31 год реализуются в персистирующее течение 1-й стадии ЭД — повышение синтетической активности ЭЦ, без повреждения ультраструктурных элементов клетки и без её гибели. Для определения ХГ ВФ, оказывающих наиболее значимое влияние на формирование

РП I–II и их влияние на рост риска РП I–II по мере ее прогрессирования с возрастом, провели анализ в регрессионной модели Кокса. Она имеет вид: $\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp\{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k\}$. В ней $\lambda_i(t)$ — риск объекта i во время t , $\lambda_0(t)$ — базовый риск объекта, X_1, \dots, X_k — предикторы (исследуемые ХГ ВФ), β_1, \dots, β_k — коэффициенты. Мы получаем оценки b_1, \dots, b_k — оценки этих параметров, установленные с помощью разновидности максимального правдоподобия. Экспонента от этих значений (напр., $\exp\{b_1\} = e^{b_1}$) — это оценка ОР или отношения рисков РП. Для значения ХГ ВФ (X_1) ОР повышает или понижает опасность формирования РП и связан с единичным увеличением до (X_1+1) с учётом других ХГ ВФ в модели Кокса. При $ОР > 1$ риск повышен, при $ОР < 1$ риск понижен, при $ОР = 1$ нет риска [15]. Полагаем, что обладание предиктора качеством риска показывает его способность трансформировать функцию в дисфункцию и в патологию.

Применяли программы Statistica 6.0, KrelRisk 1.1 и бесплатный ресурс PLINK 1.9 (<https://www.cog-genomics.org/software/stats>). Итерационную процедуру для ХГ ВФ выборки ($n=7959$) смогли выполнить в двух значимых моделях Кокса: первая для ХГ ВФ 26–37, 39–41, вторая для ХГ 43, 44, 46–58, 60, 61 (табл. 1). Итоговые оценки ВФ показали в табл. 2. Так как ХГ ВФ в 5 аналитических моделях показали разные результаты, их гипотетически классифицировали на две группы по уровню достигнутой значимости (табл. 2).

Результаты

В модели Кокса значимый результат имели все ХГ ВФ в диапазоне 26–41 и 43–44, 46–58, 60, 61, 63 года, кроме ХГ ВФ 27, 31, 39 лет. Эти ХГ не выдержали оценки p и/или оценки стандартной ошибки и t -значения, так как оценка параметра в 2 раза должна быть больше стандартной ошибки $t > 2,0$ при $p < 0,05$, что не было исполнено. Модель Кокса также содержит критерий Вальда для каждого коэффициента, который применяется для проверки предположения об отсутствии связи между предиктором и зависимой переменной. Если он значимо отличается от нуля, то это говорит о том, что независимая переменная существенно влияет на прогнозную силу модели [12, 15, 16] (табл. 1). ХГ ВФ 47–58, 60, 61, 63 года повышали риск события РП I–II. Остальные ХГ ВФ такую способность не имели. ХГ ВФ 38, 42, 45, 59 лет не показали значимый результат ни в одном виде анализе. Согласно табл. 2, ни один ХГ как самостоятельный ВФ, способный самостоятельно реализоваться в исход РП I–II, не имел значимой оценки во всех видах анализа. ХГ ВФ 48–58, 60, 61, 63 года, имели значимую оценку в 4 моделях. Их оценили как взаимодействующие факторы, реализующиеся в РП I–II при участии других ФР [10, 13]. Остальные ХГ ВФ, имевшие значимый результат

Таблица 1. Оценка ВФ в модели Кокса пропорционального риска.
Table 1. Assessment of the age factor in the Cox proportional hazard model.

| Годы Years | t | SE | Wald | ρ | -95%ДИ CI | ОР RR | +95% CI | Рост риска Rising risk | K-M / Kaplan-Meier | |
|---|-------|----------|--------|--------|--------------|----------|------------|---------------------------|---|-------|
| $\chi^2=240,42; \rho<0,00$ 15 степеней свободы / 15 degrees of freedom | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | t ⁴ | Отказы в точке t ⁴ Failures at point t ⁴ | |
| 26 | -3,11 | 1,0 | 9,68 | 0,00 | 0,01 | 0,07 | 0,52 | - | 1674 | 0,42 |
| 27 | -0,00 | 218035,1 | 0,00 | 0,99 | - | - | - | - | 1987 | 0 |
| 28 | -3,03 | 1,0 | 9,28 | 0,00 | 0,01 | 0,08 | 0,56 | - | 1674 | 0,46 |
| 29 | -3,13 | 1,0 | 9,79 | 0,00 | 0,01 | 0,07 | 0,55 | - | 1674 | 0,35 |
| 30 | -2,99 | 1,0 | 8,94 | 0,00 | 0,01 | 0,08 | 0,61 | - | 1674 | 0,50 |
| 31 | -0,00 | 232954,3 | 0,00 | 0,99 | - | - | - | - | 1674 | 0 |
| 32 | -3,15 | 0,7 | 9,94 | 0,00 | 0,05 | 0,18 | 0,74 | - | 1674 | 0,94 |
| 33 | -2,66 | 1,0 | 7,12 | 0,00 | 0,01 | 0,12 | 0,85 | - | 1674 | 0,68 |
| 34 | -2,96 | 0,6 | 8,80 | 0,00 | 0,09 | 0,30 | 0,93 | - | 1674 | 1,60 |
| 35 | -2,93 | 0,7 | 8,59 | 0,00 | 0,06 | 0,23 | 0,90 | - | 1674 | 1,07 |
| 36 | -2,54 | 0,5 | 6,49 | 0,01 | 0,24 | 0,58 | 1,38 | - | - | - |
| 37 | -2,84 | 0,7 | 8,16 | 0,00 | 0,06 | 0,23 | 0,93 | - | 1674 | 1,12 |
| 39 | -1,47 | 0,3 | 2,18 | 0,14 | 0,58 | 1,07 | 1,98 | - | - | - |
| 40 | -2,21 | 0,3 | 5,15 | 0,03 | 0,45 | 0,86 | 1,65 | - | - | - |
| 41 | -2,22 | 0,3 | 4,95 | 0,03 | 0,44 | 0,84 | 1,61 | - | - | - |
| $\chi^2=383,44; \rho<0,00$ 18 степеней свободы / 18 degrees of freedom | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | K-M / Kaplan-Meier | |
| 43 | 2,45 | 0,37 | 6,71 | 0,01 | 0,42 | 0,83 | 1,65 | - | - | - |
| 44 | 3,89 | 0,34 | 16,39 | 0,00 | 0,72 | 1,32 | 2,44 | - | - | - |
| 46 | 2,28 | 0,40 | 5,85 | 0,02 | 0,41 | 0,85 | 1,78 | - | - | - |
| 47 | 5,00 | 0,31 | 31,27 | 0,00 | 1,03 | 1,76 | 3,00 | +76% | - | - |
| 48 | 6,84 | 0,28 | 48,99 | 0,00 | 1,31 | 2,12 | 3,42 | +112% | 1674 | 10,46 |
| 49 | 8,20 | 0,24 | 70,15 | 0,00 | 1,78 | 2,66 | 3,98 | +166% | 1674 | 13,06 |
| 50 | 5,69 | 0,29 | 34,33 | 0,00 | 1,15 | 1,88 | 3,10 | +88% | 1674 | 9,00 |
| 51 | 8,35 | 0,24 | 83,42 | 0,00 | 1,89 | 2,78 | 4,08 | +178% | 1674 | 12,28 |
| 52 | 9,08 | 0,24 | 91,57 | 0,00 | 2,12 | 3,11 | 4,58 | +211% | 1674 | 14,22 |
| 53 | 7,78 | 0,26 | 63,04 | 0,00 | 1,64 | 2,54 | 3,94 | +154% | 1699 | 55,75 |
| 54 | 14,51 | 0,19 | 213,17 | 0,00 | 2,76 | 3,69 | 4,92 | +269% | 1748 | 61,32 |
| 55 | 12,05 | 0,23 | 148,83 | 0,00 | 2,21 | 3,20 | 4,62 | +220% | 1780 | 100 |
| 56 | 10,00 | 0,27 | 103,08 | 0,00 | 2,04 | 3,22 | 5,09 | +222% | 1674 | 20,62 |
| 57 | 5,98 | 0,43 | 37,25 | 0,00 | 1,26 | 2,70 | 5,79 | +170% | 1674 | 17,48 |
| 58 | 5,61 | 0,43 | 32,87 | 0,00 | 1,50 | 3,24 | 6,76 | +224% | 1930 | 100 |
| 60 | 6,42 | 0,59 | 42,44 | 0,00 | 2,46 | 6,49 | 17,13 | +549% | 1674 | 38,64 |
| 61 | 4,21 | 0,72 | 18,39 | 0,00 | 1,37 | 4,75 | 16,46 | +375% | 1674 | 28,89 |
| 63 | 4,73 | 1,01 | 22,92 | 0,00 | 1,59 | 7,89 | 39,24 | +689% | 668 | 33,34 |

в 3 и менее статистических моделях, оценили как конфаундеры [3, 6, 9, 10, 13, 17] — факторы, способные влиять на исход и на воздействующий фактор, при этом не являющиеся промежуточным стимулом между ФР и РП I–II [13, 18] (табл. 2, рис. 1).

Для реализации намеченной цели применяли статистические математические методы, которые могут использоваться независимо от области и способов их приложения для изучения реальности, неизвестной и недоступной для обнаружения по причине несовершенства современных технических средств.

Обсуждение

Адаптационно-трофическая функция (АТФ) симпатического отдела (СО) нервной системы (НС) приспособляет организм к меняющимся условиям среды (особенно экстремальным) через изменение обмена веществ органов и тканей [19]. Пренатальное формирование НС осуществляется посредством нейро- и глиобластов. Эти клетки мигрируют в места будущих нервных ганглиев, нервных сплетений, нервных терминалей. Формирование нервных образований сочетается с их наполнением биологическими активными веществами (БАВ) и нейромедиаторами [20, 21, 22]. Формирование нейротканевых и межнейронных связей сердечно-сосудистой системы происходит согласно морфогенетической биологической программе вида в результате стимуляции нейрогенеза внешними факторами среды (ФС) [3, 23]. Динамика нарастания плотности симпатических нервных сплетений и их дифференцировки продолжается после рождения и достигает апогея у человека к возрасту половой зрелости [24, 25].

Примечание: В табл. 1 отказы — процент лиц, у которых произошел исход РП I–II, t^4 — время (день) формирования 4 стадии ЭД, SE — стандартная ошибка коэффициента регрессии, t — отношения оценок параметров к их стандартным отклонениям, Wald — критерий Вальда, степени свободы — количество значений, используемых при вычислении.

Note: In Table 1, failures — percentage of individuals in whom stage I–II RP developed, t^4 — time (day) of stage 4 endothelial dysfunction onset, SE — standard error of regression coefficient, t — ratio of parameter estimate to its standard deviation, Wald — Wald statistic, degrees of freedom — number of values used in the calculation.

Эффект разрушения:

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

Destruction effect:

- — strong, SF 0%...69.9%; failures 30.1%...100%
- — moderate, SF 70%...89.9%; failures 10.1%...30%
- — weak, SF 90%...99.9%; failures 0.1%...10%

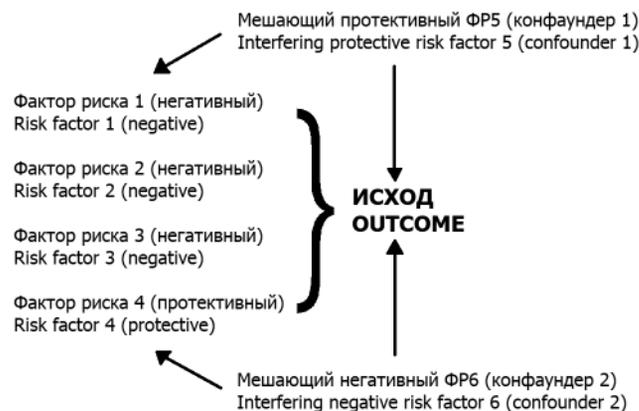


Рис. 1. Пример влияния взаимодействия факторов на конечный исход.

Fig. 1. Example of influence of factor interaction on final outcome.

Через эти образования в ткани поступают различные БАВ, норадреналин, нервные импульсы и, таким образом, осуществляется АТФ по отношению к органам и тканям. С возрастом в НС начинают происходить инволютивные изменения, но старение СО опережает старение парасимпатической ее части [26]. В соответствии с морфогенетической биологической программой вида при достижении 16–18 лет — периода половой зрелости — происходит инверсия ответного отклика ВФ на контакт с ФС. Можно предполагать, что смена роли ВФ происходит под влиянием неизвестного агента, и, вероятно, связана с изменением его конструкции [3]. С 30–35 лет под влиянием ФС у здоровых людей плотность адренергических нервных образований начинает уменьшаться и вместе с ними постепенно утрачивается АТФ по отношению к внутренним органам. Потеря адренергических сплетений происходит мозаично [3, 21, 23, 27], что совпадает с данными табл. 1. Вместе с тем Мотавкиным П.А. и соавт. в 1990 году была открыта неизвестная ранее эндокринная железа, получившая название интраспинального органа (ИНО). Эта железа глиального происхождения формируется у человека в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга. Ее появление и начало периода полового созревания совпадают. ИНО функционирует до 35 лет и затем регрессирует. Время инволюции ИНО и начальных инволютивных морфологических изменений вегетативной НС (ВНС) совпадают [24, 28]. Клетки ИНО секретируют кардио-вазотонический пептид. Его максимальная секреторная активность и время максимальной функциональной активности репродуктивной системы человека также совпадают [29, 30, 31]. ИНО формируется в эпэндимной зоне не один, но последним. Ему поочередно предшествуют субкомиссуральный и паравентрикулярный органы и формирующийся на их основе эпифиз. Взаимозаменяемость и короткий период существования этих образований у человека позволили

Таблица 2. Статистическая значимость, взаимодействие ХГ жизни ВФ.
 Table 2. Statistical significance, interaction between CYs of life and AF.

| Годы Years | Таблица 2×2 Table 2×2 | Множественная регрессия Multiple Regression | ОР RR | К–М Kaplan–Meier | Модель Кокса Cox model |
|---------------|--------------------------|---|----------|---------------------|---------------------------|
| 23 | – | – | – | + | – |
| 24 | – | – | – | + | – |
| 25 | – | – | – | + | – |
| 26 | + | – | – | + | + |
| 27 | – | – | – | + | – |
| 28 | + | – | – | + | + |
| 29 | + | – | – | + | + |
| 30 | + | – | – | + | + |
| 31 | – | – | – | + | – |
| 32 | + | – | – | + | + |
| 33 | – | – | – | + | + |
| 34 | + | – | – | + | + |
| 35 | + | – | – | + | + |
| 36 | – | – | – | – | + |
| 37 | + | – | – | + | + |
| 39 | – | + | – | – | – |
| 40 | – | + | – | – | + |
| 41 | – | + | – | – | + |
| 43 | – | + | – | – | + |
| 44 | – | + | – | – | + |
| 46 | – | + | – | – | + |
| 47 | – | + | + | – | + |
| 48 | – | + | + | + | + |
| 49 | – | + | + | + | + |
| 50 | – | + | + | + | + |
| 51 | – | + | + | + | + |
| 52 | – | + | + | + | + |
| 53 | – | + | + | + | + |
| 54 | – | + | + | + | + |
| 55 | – | + | + | + | + |
| 56 | – | + | + | + | + |
| 57 | – | + | + | + | + |
| 58 | – | + | + | + | + |
| 60 | – | + | + | + | + |
| 61 | – | + | + | + | + |
| 63 | – | + | + | + | + |

Примечание: (+) – $p < 0,05$; (–) – $p > 0,05$.

■ – самостоятельный предиктор
 ■ – взаимодействующий предиктор
 ■ – конфаундер [17]

Note: (+) – $p < 0,05$; (–) – $p > 0,05$.

■ – independent predictor
 ■ – interacting predictor
 ■ – confounder [17]

исследователям сформулировать учение о существовании в мозге каскадной эндодиможелезистой системы [32]. Это открытие дает основание полагать, что эти образования участвуют в синтезе ВФ до начала периода половой зрелости. Показано, что процессы инволютивной десимпатизации протекают на уровне миокарда, коронарных артерий, аорты у человека с возраста 36 лет, на уровне артерий мозга с 46 лет, на уровне магистральных артерий с 47 лет, на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) глаза с 39 лет [3, 10]. При артериальной гипертензии (АГ) снижение симпатической активности происходит более выражено [3, 33]. Ультроструктурными и гистохимическими методами Постнов В.Ю. и соавт. установили 2 фазы изменений нейронов симпатических ганглиев при развитии АГ. В 1-ю фазу повреждения резко увеличивается размер нейронов, реактивно изменяются их органеллы. Во 2-ю фазу происходит прогрессивное истощение запаса норадреналина, нарастают включения в перикарионе и деструкция органелл [34]. Можно предполагать, что инволютивные изменения СО ВНС на периферии происходят в 4 стадии. В ходе 1-й стадии происходят реактивные изменения нервной клетки (НК): так, в ответ на чрезмерное раздражение преимущественно СО ВНС при контакте организма с деструктивным ФС [18] увеличение размеров нейронов сопровождается реактивными изменениями их органелл [34]. При 2-й стадии снижение синтетической активности нейронов проявляется нарастающим истощением норадреналина в синапсах [34], 3-я стадия сопровождается деструктивным изменением органелл нейронов [34], 4-я — инволютивными изменениями и утратой терминалей НК [20, 34].

В организме функционально специализированные системы взаимосвязаны. Изменение результата деятельности одной из них приводит к немедленной реорганизации и изменению деятельности других. Нарушение иерархической гармонии их взаимоотношений ведет к нарушению функций связанных систем, а далее к их патологии [35]. По мнению Долгих В.Т., НС осуществляет АТФ через внутриаксональный поток цитоплазмы, насыщенной разнообразными БАВ (фосфолипидами, циклическими нуклеотидами, биогенными аминами, глутаминовой кислотой, аденилатциклазой, простагландинами, фосфоэстеразой и др.). Аксоплазма перемещается в двух направлениях, от нейрона к исполнительным органам и обратно. Направленность метаболических процессов НС может изменяться. Внутренние или внешние триггеры могут вызвать определенное повреждение клетки, ткани органа действуя на терминали НК или аксон. В тело нейрона поступает информация ретроградным потоком аксоплазмы, что влечет за собой модификацию как интенсивности аксоплазматического транспорта в антероградном направлении, так и его биохимического состава. Количественные и качественные перемены в составе аксоплазмы, достигая терминалей, провоцируют

специфические сдвиги в энергетических процессах, метаболизме белков и углеводов. Эти влияния субстрата аксоплазмы на генетический материал клетки приводит к сбоям регуляторных механизмов генетического аппарата, инициируя синтез протеинов нового типа. Повреждение аксона НК само по себе влечет за собой нарушение аксоплазматического транспорта, вызывая изменения в метаболизме в области терминальных разветвлений, что выражается в комплексе нейродистрофических изменений, характеризующихся дедифференцировкой клеток и потерей их структурной специфичности [36].

Недавнее американское исследование показало, что старение органов у человека проявляется различными изменениями уровня белков плазмы, исходящими из стареющих органов. Авторы пришли к выводу, что старение органов происходит неравномерно. Один или несколько органов могут испытывать ускоренное старение и повышать летальность на 20%...50% [37]. Состояние большинства клеточных мембран регулируется терминалями НК [27]. Находясь в тесно связанном структурно-функциональном взаимном отношении НСО [38], деструктивные процессы в НК влекут за собой нарушение функций эндотелия. Aird W.C., Vane J. [39, 40] показали, что ЭД под влиянием ФС формируется последовательно. В 1-ю стадию ЭЦ активируют свой синтез, во 2-ю стадию начинается дисбаланс синтеза функциональных факторов, происходит снижение барьерной функции и повышение проницаемости клетки. В 3-й стадии происходит дистрофия, истощение, быстрый апоптоз и утрата ЭЦ. Следующая, 4-я стадия — системная ЭД и максимальный апоптоз ЭЦ. При атерогенезе каротидного синуса описаны три вида изменений ЭЦ. К типу 1 отнесли клетки с широкими зонами контактов между ними — ровные темные уплощенные ЭЦ. Многочисленный тип 2 определили неправильной формы, увеличенные ЭЦ с выростами цитоплазмы — добавочными контактами, небольшими зонами слипания и расхождения ЭЦ. Тип 3 определили очень светлые увеличенные ЭЦ, располагающиеся рядом или в зоне дефекта пласта эндотелия. Их количество зависело от размера зоны повреждения. Все типы ЭЦ отличались организацией их структурных элементов (норма/гипертрофия/дистрофия) и синтетической активностью [41]. Также выявлена взаимосвязь ФР ССЗ с маркерами ЭД при острых коронарных событиях (стенокардии и инфаркте миокарда). Эта связь проявляется ростом числа десквамированных ЭЦ в ходе развития заболевания, что свидетельствует о разной выраженности ЭД, ее неоднородности и связи с клинической формой болезни. Авторы выделили компенсированную и декомпенсированную стадии ЭД [42]. Drexler H., Vanchutte P.M., Volpe M., Cosentino F. считают ЭД процессом подвижным и саморегулирующимся [43, 44, 45]. По их мнению, продолжительное влияние ФР ведёт к нарушению регуляции функций эндотелия

и к скрытой (компенсированной) ЭД. Она может длительно персистировать и быть в таком виде, заявляя о себе ростом утраченных ЭЦ и маркёров ЭД, но она постепенно последовательно ведёт к прогрессированию патологии, декомпенсации функций эндотелия и массивному клеточному апоптозу. Эти нарушения авторы считают острой декомпенсированной формой и предполагают промежуточную субкомпенсированную форму ЭД, которая проявляется ростом числа апоптоза ЭЦ не более 100% исходных значений ЭД при хроническом ее существовании, например, при стабильной стенокардии. Превышение значения в 100% считают развитием острой формы заболевания. Авторы выделяют последовательно компенсированную, субкомпенсированную и острую (декомпенсированную) формы ЭД, и не исключают, что переход скрытого течения ЭД к острому периоду может быть резким, без промежуточной стадии [42].

Рассматривая периферические НСО как единую структурно-функциональную единицу, можно предположить, что их инволютивная перестройка под воздействием ФС происходит в 4 стадии [3]:

1) стадия реактивных изменений НСО — реактивные изменения нейронов влекут повышение синтезирующей активности ЭЦ.

2) стадия дисбаланса синтезирующей активности НСО — снижение синтезирующей активности нейронов и истощение нейромедиаторов нарушает баланс функций эндотелий, страдает барьерная функция ЭЦ, их проницаемость возрастает.

3) стадия субкомпенсированных деструктивных изменений НСО — деструкция органелл нейронов, дистрофия, истощение ЭЦ, ускорение их апоптоза.

4) стадия декомпенсированных деструктивных изменений НСО — редукция терминалей НК, переход первично локализованной формы в системную ЭД [3].

В недавнем американском исследовании были обнаружены последовательные нелинейные закономерности в молекулярных маркерах старения, приходящиеся примерно на ХГ 44 и 60 лет [46]. Нами показано, что максимально интенсивное старение сердечно-сосудистой системы у мужчин происходит в 44 года [3], что совпадает с этими данными. Выборка же американских ученых была смешанная: 51,9% респондентов были женщинами. Авторы отмечают, что кластерные анализы на мужских и женских наборах были сходными. Исследование показывает, что функции и риски заболеваний, связанных со старением, изменяются нелинейно на протяжении всей жизни человека, и дает представление о молекулярных и биологических путях, вовлеченных в эти изменения [46]. Поэтому графики формирования и цифровое описание нарастания процессов старения в МЦР глаза могут стать полезным указательным ориентиром для прицельных исследований специфических ультраструктурных и биохимических процессов инволюции

в нервно-сосудистых образованиях МЦР и их количественных значений на каждом этапе повреждения непрерывным ВФР. Любое предположение, основанное на логике знаний об устойчивой качественной связи, требует проверки на практике, опровержения или подтверждения.

Выводы

1. Старение МЦР сетчатки под влиянием ВФ в различные ХГ существенно различается. При рассмотрении инволютивных процессов во времени (в определенных диапазонах ВФ) они также могут отличаться. Формирование персонифицированных процессов старения МЦР глаза не исключается при уникальном наборе иных ФР РП I–II [9, 10] в каждом конкретном случае и их взаимодействии с определенным ХГ ВФ или его значением в диапазоне ВФ при длительном их сосуществовании вместе (рис. 1). Не исключается существование протективных ФС, смягчающих процессы старения, что показывает необходимость их выяснения и изучения для дальнейшего использования в лечебных программах.

2. Отличия влияния ХГ ВФ на состояние МЦР глаза заключаются в различном эффекте повреждения НСО МЦР глаза, приводящем к их утрате. Следствием этого процесса является формирование и последовательное прогрессирование ЭД. Этот процесс отличается количеством стадий, их длительностью, динамикой вероятности РП I–II на этих этапах, ростом риска ее события и скоростью достижения конечной точки.

3. Время появления РП I–II и, вероятно, необратимых нарушений в НСО МЦР наступает с 1674 дня влияния большинства ХГ ВФ, что, вероятно, связано с резервными возможностями НК и ЭЦ. Мощность эффекта повреждения ВФ в ХГ жизни различается, но нарастает со значением возраста.

4. Необходимо выяснение специфических маркеров нейрональной и ЭД, соответствующих ХГ ВФ и динамики их качественных и количественных значений на биохимическом и ультраструктурном уровне НСО при формировании и прогрессировании РП I–II. Это требуется для восстановления функции клеток, ткани и пораженного органа в целом, а также персонифицированного доклинического лечебно-профилактического вмешательства в каждом частном случае старения МЦР глаза, пока ЭЦ, терминали НК и в целом НСО как точка приложения терапевтических усилий остаются не утраченными.

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

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 1(105):7-94. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-1-7-94>
- 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.
- Лазуткина А.Ю. Старение сердечно-сосудистой системы. Монография. Хабаровск: ДВГМУ 2020; 299.
- 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>
- Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Борьба за долголетие. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье* 2023; 13(3):6-12. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.EDT.1>
- 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>
- Лазуткина А.Ю. Старение сетчатки глаза. Сообщение 2. *Национальный журнал глаукома* 2025; 24(2):16-28. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-2-16-28>
- Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой».
- 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>
- 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>
- 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.
- Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных. STATISTICA. StatSoft, 1995:3473-3534.
- 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.
- Лазуткина А.Ю. Формирование и прогрессирование микроальбуминурии. *Артериальная гипертензия* 2024; 30(6):562-576. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2418>
- 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.
- Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение* 2017; 6:5-27. <https://doi.org/10.34689/SH.2017.19.6.001>
- Лазуткина А.Ю. Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума. *Медицина* 2024; 12(2):25-47. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47>
- Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины; издание 2-е, исправленное и дополненное. Тверь; 2009; 80.
- Орбели Л.А. Избранные труды. Т. 2. Адаптационно-трофическая функция нервной системы. Ред.: А.К. Воскресенская, М.Г. Закс. Москва, Ленинград: 1962; 608.
- Швалёв В.Н., Рогоза А.Н., Реутов В.П., Сосунов А.А., Ковалёв В.П., Батыршин Т.Р. Развитие традиций казанской медицинской школы — изучение морфологических основ нервной трофики. *Казанский медицинский журнал* 2014; 95(2):175-180.
- 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.

References

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 1(105):7-94. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-1-7-94>
- Frolov M.A., Gonchar P.A., Boryanova N.V., Radish B.B. Uapplying of point system in evaluation of some gerontological change in the eye of ophthalmological profile patients. *RUDN Journal of Medicine* 2011; 1:78-81.
- Lazutkina A.Yu. Starenie serdechno-sosudisotoi sistemy [Aging of cardiovascular system]. Khabarovsk, FESMU, 2020. 299 p.
- 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>
- Shabalin V.N., Shatokhina S.N. The fight for longevity. *Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ». Rehabilitation, Doctor and Health* 2023; 13(3):6-12. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.EDT.1>
- Lazutkina A.Yu. Aging of the retina. Report 1. *National journal glaucoma* 2025; 24(1):15-23. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-1-15-23>
- Lazutkina A.Yu. Aging of the retina. Report 2. *National journal glaucoma* 2025; 24(2):16-28. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-2-16-28>
- Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation №796 on December 19, 2005 «On approval of the list of medical contraindications for works directly related to the movement of trains and shunting work».
- Lazutkina A.Yu. Origin of stage I-II retinopathy. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya* 2023; 23(4):38-43. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43>
- 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>
- Sharashova E.E., Kholmatoва K.K., Gorbatova 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.
- Survival analysis and regression for censored data. STATISTICA. StatSoft, 1995:3473-3534.
- 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.
- Lazutkina A.Yu. Formation and progression of microalbuminuria. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension* 2024; 30(6):562-576. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2418>
- 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.
- Sharashova E.E., Kholmatoва K.K., Gorbatova M.A., Grzhibovskiy A.M. Cox regression in health sciences using spss software. *Science & Healthcare* 2017; 6:5-27. <https://doi.org/10.34689/SH.2017.19.6.001>
- Lazutkina A.Yu. Four Types of Destructive Influence of Confounding Effects of the Cardiorenal Continuum. *Medicine* 2024; 12(2):25-47. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47>
- Kornysheva E.A., Platonov D.Yu., Rodionov A.A., Shabashov A.E. Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine. 2nd edition, revised and updated. Tver, 2009. 80 p.
- Orbeli L.A. Selected works. Vol. 2. Adaptive and trophic function of the nervous system. Eds, A.K. Voskresenskaya, M.G. Zaks. Moscow, Leningrad, 1962. 608 p.
- Shvalev V.N., Rogozha A.N., Reutov V.P., Sosunov A.A., Kovalev V.P., Batoryshyn T.R. Studies of neurotrophism morphological basis – developing traditions of Kazan medical school. *Kazan Medical Journal* 2014; 95(2):175-180.
- 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. *Forensic Medical Expertise* 2012; 55(3):27-30.

22. Пиголкин Ю.И., Золотенкова Г.В. Внедрение современных достижений нейростологии в судебно-медицинскую практику. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2016; 64(2):49-54.
23. Швалёв В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М: Наука 1992; 363.
24. 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.
25. Реутов В.П., Черток В.М. Новые представления о роли вегетативной нервной системы и систем генерации оксида азота в сосудах мозга. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2016; 64(2):10-19.
26. Швалёв 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)
27. Швалёв В.Н., Гуски Г., Сосунов А.А., Тарский Н.А. Преобразование симпатико-адреналовой системы в пожилом и старческом возрасте как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Казанский медицинский журнал* 2003; 84(6):401-408.
28. Швалёв В.Н. Вклад научной школы П.А. Мотавкина в развитие нейроморфологии в России. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2016; 2:7-9.
29. Черток В.М., Швалёв 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. *Архивная 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. Швалёв В.Н., Тарский Н.А. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы. *Кардиология* 2001; 2:10-14.
34. Постнов В.Ю., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М: Медицина; 1987; 192.
35. Макарова И.Н. Функциональные взаимосвязи и взаимоотношения различных систем в организме как основа реабилитации. *Физиотерапия, Бальнеология и Реабилитация* 2008; 2:36-46.
36. Долгих В.Т. Патфизиология: учебное пособие для вузов. М: Юрайт 2019; 371.
37. Oh H.S., Rutledge J., Nachun D., Pálóvcis 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>
38. Майборода Ю.Н., Гоман М.В. Формирование и иннервация сосудов микроциркуляторного русла органов полости рта человека. *Кубанский научный медицинский вестник* 2013; 141(6):121-125.
39. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med* 2004; 32 (Suppl. 5):271-279.
40. 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>
41. Евдокименко А.Н. Ультраструктурные изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2015; 11:639-647.
42. Омеляненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров С.Б., Плеханов В.Г. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъёма сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. *Российский кардиологический журнал* 2003; 4:36-40.
43. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc Res* 1999; 43:572-579.
44. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ Heart J* 1997; 18(Suppl. E):E19-E29.
45. 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.
46. Shen X, Wang C, Zhou X, Zhou W, Hornburg D. et al. Nonlinear dynamics of multi-omics profiles during human aging. *Nat Aging* 2024; 4:1619-1634. <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00692-2>
22. Pigolkin Yu.I., Zolotenkova G.V. The implementation of modern achievements of neurohistology in forensic practice. *Pacific Medical Journal* 2016; 64(2):49-54.
23. Shvalev V.N., Sosunov A.A., Guski G. Morfologicheskie osnovy inner-vatsii serdca [Morphological bases of cardiac innervation]. Moscow, Nauka Publ., 1992. 363 p.
24. 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.
25. Reutov V.P., Chertok V.M. The new understanding of the autonomic nervous system role and the nitric oxide generating system in the brain vessels. *Pacific Medical Journal* 2016; 64(2):10-19.
26. 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. *Morfologicheskie Vedomosti* 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)
27. 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.
28. Shvalev V.N. The contribution of the P.A. Motavkin scientific school to the development of neuromorphology in Russia. *Pacific Medical Journal* 2016; 2:7-9.
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 Gistol Embriol* 1990; 99(10):5-19.
31. Motavkin P.A. A long way to the troth. *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. Shvalev V.N., Tarskiy N.A. The phenomenon of early age-related involution of the sympathetic division of the autonomic nervous system. *Cardiology* 2001; 2:10-14.
34. Postnov Yu.V, Orlov S.N. Pervichnaya gipertenziya kak patologiya kletochnykh membran [Primary hypertension as the pathology of cell membranes]. Moscow, Medicine Publ., 1987. 192 p.
35. Makarova I.N. Functional interrelations of various systems in the organism as the basis of rehabilitation. *Russian journal of physiotherapy, balneology and rehabilitation* 2008; 2:36-46.
36. Dolgikh V.T. Pathophysiology: textbook for universities. Moscow, Yurayt, 2019. 371 p.
37. Oh H.S., Rutledge J., Nachun D., Pálóvcis 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>
38. Maiboroda Yu.N., Gooman M.V. Formation and innervation of micro-circulatory bed vessels of the mouth cavity organs of man. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2013; 141(6):121-125.
39. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med* 2004; 32 (Suppl. 5):271-279.
40. 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>
41. 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.
42. 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.
43. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc Res* 1999; 43:572-579.
44. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ Heart J* 1997; 18(Suppl. E):E19-E29.
45. 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.
46. Shen X, Wang C, Zhou X, Zhou W, Hornburg D. et al. Nonlinear dynamics of multi-omics profiles during human aging. *Nat Aging* 2024; 4:1619-1634. <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00692-2>