

К вопросу о специфических проявлениях факторов риска кардиоренального континуума в эндотелиальной клетке

Лазуткина А. Ю.^{1,2}

к.м.н., ведущий инспектор-врач, отдел организации медицинской помощи¹; м.н.с.²

ORCID: 0000-0003-3024-8632

1 – Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД», Хабаровск, Российская Федерация

2 – Научно-исследовательская лаборатория биомеханики и функциональных возможностей человека. ФГБОУ ВО «Дальневосточная государственная академия физической культуры» Министерства спорта Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Лазуткина Анна Юрьевна; **e-mail:** Lazutkina_AU59@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Актуальность. Сокращение влияния ключевых факторов риска (ФР) болезней системы кровообращения потенциально способно увеличить продолжительность жизни, однако уникальные специфические индикаторы их воздействия в тканях органов-мишеней остаются невыясненными. **Цель исследования.** Выяснить отличительные проявления влияния ФР на уровне клетки в цепи событий кардиоренального континуума (КРК) на примере группы изначально здоровых 7959 мужчин методами прикладной статистики. **Материалы и методы.** Данные КРК созданного в процессе изучения сердечно-сосудистых исходов у работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД), установленные за 6 лет наблюдения были использованы для выяснения специфической особенности реализации каждого предиктора в эндотелиальной клетке (ЭК) КРК. **Результаты.** Формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) при воздействии одних и тех же предикторов имеет существенные различия в разных бассейнах сосудистого русла. Различия заключаются в динамике прогрессирования ЭД на разных стадиях формирования конкретного конечного исхода КРК. Первая стадия ЭД не изменяется, что возможно связано с продуцированием эндотелием одних и тех же маркеров ЭД под влиянием конкретного ФР. **Заключение.** Для нивелирования действия патогенных ФР до необратимых изменений в ЭК и предотвращения событий КРК нужны уточняющие количественно-качественные значения морфо-биохимических маркеров ЭД прицельные исследования.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, взаимодействие, кардиоренальный континуум, внезапная сердечная смерть, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, предикторы

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-1-1-18

Для цитирования: Лазуткина А. Ю. К вопросу о специфических проявлениях факторов риска кардиоренального континуума в эндотелиальной клетке. *Медицина* 2026; 14(1): 1-18

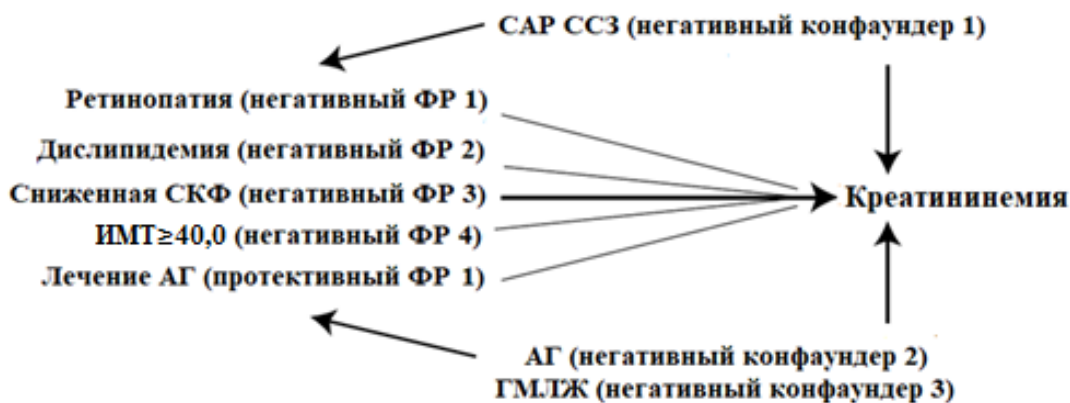
Введение

На сегодня специфические ультраструктурные (биохимические) патологические изменения в эндотелии, происходящие непрерывно при прогрессировании ЭД до появления клиники при формировании конкретных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не выяснены [1-2].

На современном этапе не имеется ни одного доклинического биохимического и/или ультраструктурного описания агрессивного направленного воздействия на определённый орган-мишень и его ткани конкретного поражающего фактора, а тем более совместного влияния факторов в различных комбинациях (рис. 1). За исключением цифрового описания этого воздействия [3-10], а также диаграмм и абстрактных схем [11-14]. О неизвестности четких диагностических критериев формирования и прогрессирования ЭД при разных клинических состояниях и отсутствии продуктивной методологии ее изучения было заявлено в 2005 г. в обзорной статье [15]. В публикациях того и последнего времени показана ассоциация ЭД с разными факторами, клиническими состояниями, выявленная разными диагностическими методами, многогранность механизмов участия эндотелия в их появлении и прогрессировании [16-17]. Однако, не существует ни одной доступной технической методики, дающей возможность комплексно изучить всю сердечно-сосудистую систему (ССС) целиком или хотя бы отдельный ее бассейн. От дня появления ЭД, в процессе ее развития до дня события конечного исхода. На сегодня при определении маркеров ЭД не учитывается гетерогенность эндотелия органов ССС, его разнородность, которая может быть в пределах одного органа [18-19], формирующая качественно-количественное разнообразие синтезирующей его продуктивности и различную реакцию в ответ на влияние разнообразных факторов среды (ФС) [3-14]. Применяемые методики позволяют проводить точечные во времени исследования ЭД, выявляя ее признаки в общем потоке крови без учета первичной локализации, специфичности, времени существования, прогрессирования и вариативности под влиянием разнообразных и в то же время конкретных стимулов среды (ФР) в каждом индивидуальном случае (рис. 1). Кроме этого, не известны общие закономерные процессы формирования ЭД, характерные для вида человека и других биологических видов в отдельных органах и ССС в целом. Эти динамически протекающие превращения в эндотелии улавливаются статистическими показателями и их копируют в виде разных цифр (табл.). Они складываются в вереницу событий ЭД и, имея четкие значения каждого дня ее существования, показывают динамику прогресса эффекта повреждения патогенного стимула (ФР) [3-14]. Поэтому для преодоления вышечисленных проблем было решено изучать ЭД статистическими методами в динамическом развитии от ее появления в кардиоренальном бассейне ССС. Вначале применили анализ. Из всего многообразия ФР выборки 7959 РЛБ, определили предикторы поражений органов-мишеней (ПОМ) КРК, и изучили каждый в отдельности из них [3-10] (табл.). Затем, используя синтез, соединили выделенные части в целое для выявления их взаимосвязи, взаимодействия и построения этио-патогенетической модели КРК с целью дальнейшего ее изучения и определения тактики лечения и профилактики в отношении всех ее исходов [11-14]. Ход проделанной работы и модель КРК опубликованы. Модель КРК представляет собой проекцию существующих процессов ЭД в этом бассейне сосудистого русла. Она нужна для познания целого, ее ключевых блоков, обозначенных аббревиатурой кардиоренальной симптоматики, связей между ними, принципов их деятельности и целой модели. Используя полученные при создании модели КРК данные, решили продвинуться в исследовании ЭД далее и выяснить индивидуальные признаки ФР КРК в ЭК. Знания о субклинических особенностях патогенных и защитных ФС, их реализации в разных бассейнах сосудистого русла в тканях, клетках ПОМ позволят обнаруживать,

распознавать по специфическим признакам ФС и управлять ими среди многообразия биохимических и ультраструктурных превращений в ЭК, сдерживая и/или обращая вспять развитие разных болезней [3-14].

Рис. 1. Исход «креатининемия». Пример взаимодействия негативных и позитивных факторов



Цель исследования

С помощью методов прикладной статистики выявить отличительные специфические проявления, ассоциированные с реализацией факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в эндотелиальной клетке на примере всего состава профессиональной группы РЛБ ЗабЖД.

Материал и методы исследования

В 2008-2013 г. (всего 2021 день) наблюдали 7959 РЛБ 18-66 лет. Эти мужчины Забайкальского края в России были отобраны из общей массы популяции для работы машинистами поездов и их помощниками [3-14] по медицинским критериям приказа¹. Кроме гипертонической болезни 1 степени I или II стадии этот отбор исключает все ССЗ и поддерживает данный уровень здоровья среди РЛБ периодическими ежегодными и диспансерными осмотрами, а также перед каждым выходом в рейс. В то же время приказ не запрещает иметь РЛБ ФР ССЗ, кроме фактора – потребление алкоголя в любой дозе¹. Это условие обеспечивается во время работы предрейсовыми и послерейсовыми алкометриями и осмотром нарколога во время медицинских комиссий¹. Перечень возникших ССЗ, учитываемых 22 клиничко-anamнестических позиции по ФР, ПОМ, их

¹ Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». <http://base.consultant.ru>

критерии учета [20-21], распространенность и накопление в группе наблюдения, дизайн исследования РЛБ, обоснование его выбора подробно показаны в свободном доступе в предшествующих этой статье работах [3-14]. Возраст, чаще 1 раза/неделю регулярное потребление лицами мужского пола больше 36 мл/сутки этилового спирта чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА)¹, табакокурение, семейный анамнез ранних (САР) ССЗ [20, 22], выясняли опросом, остальные исследования были клиничко-инструментальными. Полезно учитывать в таких исследованиях результаты алкометрии. В итоге >1 млн. уникальных переменных РЛБ оцифровали в выборку n=7959. За 6 лет сбора данных среди всего перечня ПОМ ССЗ диагностировали 8 симптомов микроальбуминурии (МАУ), креатининемии (КР) – 116, сниженной скорости клубочковой фильтрации (<СКФ) – 6, 337 – ретинопатий I-II стадии (РП I-II) и 15 внезапных сердечных смертей (ВСС). Эти симптомы хронической болезни почек (ХБП), РП, ВСС изучили как конечные точки [3-14], применив программы Statistica 6.0, KrelRisk 1.1, <https://www.cog-genomics.org/software/stats>. Методом синтеза, структурного моделирования [23] соединили эти ПОМ как промежуточные конечные точки в КРК [11-14]. Симптомы ХБП стали последовательно исследовать после изучения ВСС так как ей предшествовало поражение единственного органа-мишени – <СКФ. Этот симптом имел последовательную взаимосвязь с другими симптомами ХБП и РП I-II, и они тоже были изучены [3-14]. Изучение исходов МАУ, КР, РП, <СКФ, ВСС проводили в 5 моделях. В *таблице 2x2* сравнивали на различия ФР 2-х групп РЛБ (без и с симптомами ХБП, РП I-II), а также группу живых и умерших ВСС. Критерием Манна-Уитни сличали числовые данные. Бинарные – χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с вариантом Йетса. Если значение бинарных ожидаемых показателей было <5 и даже <10 – точным 2-ним критерием Фишера [3-6]. *Анализ многофакторной регрессии* проводили с включением переменных пошагово. Также *оценили ОР* предикторов всех изучаемых исходов [3-6]. РП I-II [3] входила в набор предикторов симптомов МАУ и КР и ее также изучили поэтому [4, 6]. *Модель регрессии пропорционального риска Кокса* задействовали для исследования симптоматики ХБП (МАУ, КР, <СКФ), РП I-II и ВСС для определения особо значимых и влияющих независимо ФР на формирование каждой конечной точки КРК [7-14]. В ней выяснили величины роста риска формирования выше указанной симптоматики и ВСС. В модели Кокса в 2 раза больше SE-стандартной ошибки имели оценку параметра $t > 2,0$ при $p < 0,05$ и значимо достоверный результат, в исходе ВСС – ФР: ЧПА, <СКФ, возраст >34 лет. В исходе МАУ – ЧПА. В исходе КР: <СКФ, индекс массы тела (ИМТ) $\geq 25,0$, ожирение (ОЖ) I и III степени, РП I-II. В исходе <СКФ – только предиктор КР. В исходе РП I-II: артериальная гипертензия (АГ), возраст, толщина интима-медиа >0,9 и/или атеросклероза бляшка (ТИМ/АСБ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), сахарный диабет (СД), КР, ОЖ II, САР ССЗ, атеросклероз аорты (АТАО) [7-14]. Остальные триггеры не выдержали вышеуказанные условия [24]. Влияние на прогресс риска предикторов МАУ, РП I-II, КР, <СКФ, ВСС указано в (табл.) и в модели КРК в печати в свободном доступе [11-14].

Создавая выборку для анализа выживаемости, в ней указывали время старта, конца наблюдения каждого РЛБ и фиксации ССС исходов. Эти сведения позволили изучить доклиническое течение ХБП, РП, ВСС в популяции РЛБ ЗабЖД. В *моделях Каплана-Майера (К-М)* согласно терминологии анализа выживаемости, неполные данные (без ожидаемого

конечного события), оцениваются функцией выживания (ФВ) в %. Их антиподы (отказы) измеряют функцию конечных точек. Так как обе группы – это 100% состав выборки [24]. Подробное описание применения метода К-М и 37 графиков вышеуказанных исходов КРК опубликованы [7-10, 13]. По снижению К-М кривых от 100% изначального результата определили нарастание деструктивных процессов вЭК в виде стадий ЭД, их временные границы и время появления симптомов ХБП, РП I-II и ВСС под воздействием каждого отдельно рассматриваемого ФР и их всех для каждого исхода вместе [7-14] (табл.).

Достоверные диаграммы К-М по Z- и p- оценкам были у всех ФР ХБП, кроме: АГ в исходе МАУ; ОЖ II и возраст 27-66 лет в исходе КР; АГ и АТАО в исходе <СКФ; возраст 26-66 лет и гипергликемия (ГГ) в исходе РП I-II. В исходе ВСС значимые Z-, p- оценки были у кривых ФР ЧПА и АГ [7-10] (табл.). Предикторы исходов КРК, не имеющие значимые Z- и p- оценки кривых К-М не имеют количественных оценок ФВ и отказов, показывающих интенсивность поврежденияЭК в стадиях суб- и декомпенсации ЭД. Такие кривые в опубликованных консолидированных таблицах исходов МАУ, РП I-II, КР, <СКФ и ВСС показали прочерками [7-10, 14]. Некоторые из предикторов КРК не имеют качества риска, то есть, не могут трансформировать нормальную функцию в ее нарушение и далее в патологию. Отсутствие этого качества также показано прочерками в (табл.). Свойством иметь или не иметь риск в КРК также обладают конфаундеры [14]. В представленной работе, совпадающие предикторы исходов МАУ, РП I-II, КР, <СКФ, ВСС из ранее опубликованных таблиц [7-14] перегруппировали в новую (табл.) для сравнения и выяснения специфического отличительного признака свойственного каждому ФР КРК. Графики К-М показали визуальное, качественное и количественное различие динамических процессов ЭД при повреждении разными ФР гетерогенного эндотелия различных локализаций сердечно-сосудистого русла в различных конечных точках. Их количественные данные, установленные статистическими методами показаны в (табл.). Как определять интенсивность повреждения в эндотелии в любое время наблюдения на графиках К-М объяснили в других работах ранее [13, 25]. Таким образом, для получения представленного результата (табл.) с помощью метода формализации основные конечные точки изучаемых процессов ЭД преобразовывали в знаковую форму, обеспечивающую более точную и краткую их формулировку, упрощение анализа, их моделирование и аргументацию. Вначале для расчленения массива собранных данных на составные части для их отдельного изучения применили анализ. Методом абстрагирования выделили среди них ключевые блоки – ПОМ ССС. Их, изучив в анализе, соединили с помощью метода синтеза в модель КРК для выяснения взаимообусловленных связей и происходивших последовательных процессов в изучаемой популяции как в едином целом. Описали модель КРК и ее модули с переходом от отдельных фактов к общему утверждению с помощью метода индукции. В ходе осмысления результатов нашли сходство с другими видовыми популяциями и перенесли на них полученные знания, применив аналогию. Изучаемые процессы ЭД с помощью метода моделирования заменили их аналогом – конструкцией КРК, где продолжили уточнение их оригинальных характеристик [26]. Для этого составили для данной статьи новую таблицу. Представленная работа проведена на основе и в продолжение исследований, выполненных ранее [3-14], в них статистический анализ

показан подробно. Представленная в этой статье информация является новым результатом, полученным при ином подходе к обобщению и систематизации ранее полученных данных.

Результаты и их обсуждение

Построение и обоснование гипотезы

После 2000 г. стали появляться работы показывающие, последовательное развитие ЭД под влиянием ФР. Стадия t^1 ЭД обнаруживается возросшей продуктивностью синтеза в ЭК. T^2 стадия – дисгармонией в эндотелии релаксирующих и констрикторных, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов. T^3 стадия – истощением, дистрофией, форсированным апоптозом ЭК и их отслойкой. В T^4 стадию ЭД становится комплексной [27-28]. Наши результаты (табл.) [7-10] и научных исследований, названных ниже, совпадают с этими данными.

Три вида ЭК описаны при атерогенезе [29]. 1-ый вид – не измененные ЭК, плотно контактирующие друг с другом. Второй вид – нехарактерной геометрии гипертрофированные с расхождением и уменьшением зон связи и выростами цитоплазмы – дополнительными контактами ЭК. 3-й вид – светлые ЭК из около дефектной зоны пласта эндотелия. ЭК в разных стадиях модификации различаются от нормы до гипертрофии и дистрофии видом ультраструктуры и активностью обменных процессов [29]. В различных стадиях апоптоза слущенные ЭК имеют разную геометрию [30]. Эти признаки можно использовать для доклинической диагностики стадий ЭД и латентного прогрессирования заболеваний.

Выявлена патогенетическая связь ФР ССЗ с нарастанием числа десквамированных ЭК, подтверждающая неоднородность ЭД, компенсированную и декомпенсированную степень ее проявлений при острых и хронических коронарных заболеваниях [31]. Зарубежные авторы [32-34] полагают, что ФР (рис. 1) длительно влияя на ЭК формируют нарастающие во времени нарушения ЭД. Она начинается с компенсированной (скрытой) формы в виде ухудшения физиологического апоптоза ЭК и маркёров ЭД, но нарастает до дестабилизации ее функций, декомпенсированной ЭД, проявляющейся массивной утратой ЭК и острой клиникой болезни. Авторы предполагают существование непостоянной субкомпенсированной ЭД. Она может выпасть при переходе от компенсированной к декомпенсированной форме ЭД [31, 35].

ЭД выявляется с I стадии ХБП, прогрессирует разнонаправленными значениями маркеров ЭД за стадиями болезни и приростом утраченных ЭК с максимальным их обнаружением при III стадии ХБП [35-37]. Далее, вероятно, клеток-мишеней уже нет.

Развитие ССЗ происходит латентно в результате влияния негативных ФС [38]. Биомаркёры и клинические проявления значительно опаздывают за повреждением и гибелью ЭК. Пациенты нередко умирают, внезапно не получив медицинской помощи [39], что делает актуальными доклиническую диагностику и лечение ССЗ.

Основываясь на данных современной науки, гипотетически предположили [7-14] зная, что субклиническое течение ХБП, РП I-II, ВСС моделируют их ФР и через усугубление ЭД их прогрессируют при длительном воздействии (рис. 1) [38]. В исследовании РЛБ – 2021 день.

Далее условные стадии ЭД перенесли на качественно-количественные характеристики диаграмм К-М, зная, что ЭД предшествует неблагоприятным событиям ХБП и всех ССЗ [31, 35-38] (табл.).

Также учли, что методом К-М изучают процессы появления и формирования конечной точки у субъектов изучаемой популяции [24] и функцией распределения вероятности ее появления в разные промежутки времени с начала исследования определяют долю пациентов без ожидаемого исхода [40, 41]. Конечная точка в анализе К-М несет в себе время до ее достижения и связанные с ней ФС, ускоряющие или отдаляющие ее событие [41]. Поэтому кривые К-М передают уникальные особенности латентного и клинического течения и прогноза ожидаемого исхода [7-14, 27-38], что подтверждает исключительность конфигурации графиков, и повторяющих их числовых значений каждого и всех предикторов ХБП, РП и ВСС (табл.) [7-14]. Исходя из гипотезы стали изучать диаграммы К-М, увеличивая их в Statistica 6.0. и выясняя точные значения динамики ФВ / отказов и время их обнаружения. Мы увидели, что, определяясь на разном расстоянии, ни у одной из кривых К-М начало не исходит от позиции «0». Этот интервал времени предположили t^1 стадией ЭД. Далее на 100% отметке графика появляется точка старта и ее продолжает прямая линия разное время этого значения. Ее длительность считали t^2 стадией ЭД – периодом равновесия деструкции и восстановления в эндотелии. Клиника заболевания в это время отсутствует. Нарастание экспозиции триггера прогрессирует ЭД [42]. Негативные изменения постепенно превосходят клиническими признаками и ступенеобразным поступательным снижением от 100% линии К-М. Но, восстановительные процессы еще достаточны и сдерживают отвесное падение графика. Это время считали t^3 стадией субкомпенсации ЭД. Перевес деструктивных процессов приводит к срыву систем компенсации и t^4 стадии ЭД, что проявляется массовыми «отказами», стремительным падением вплоть до «0» ФВ, а также клиническим проявлением острого периода заболевания [7-14]. ССЗ, ХБП возникают и прогрессируют скрыто [7-14, 27-39]. Их конкретное распознавание в ЭК медицине не доступно [43]. Об отсутствии эффективной методологии изучения ЭД Deanfield J. et al. заявляли в обзорной статье [15]. Ограниченность современных технических методов требует нового эффективного решения, позволяющего изучать ЭД в любом бассейне сосудистого русла на всем протяжении происходящих в ЭК разрушительных или восстановительных изменений на ультраструктурном и биохимическом уровне. Как выяснить значение деструктивного повреждения эндотелия (ФВ или «отказами») в любой временной точке наблюдаемого

процесса ЭД на кривой К-М в программе Statistica 6.0. и ее более поздних версиях показали в печати [13].

Классификация предикторов исходов кардиоренального континуума

В указанных выше статистических анализах предикторы симптомов ХБП, ВСС проявились антагонистическими результатами, что стало поводом для их систематизации. Предикторы симптомов ХБП, ВСС имевшие значимые оценки во всех видах математического анализа, рассматривались как основные, наделенные способностью формировать исходы КРК независимо без других ФР. Предикторы со значимыми оценками во всех анализах, кроме одного, считались ФР, друг с другом взаимодействующими и формирующими конечный исход совместным действием. Как это происходит, показали в работах схематично [9, 10]. Предикторы с оценкой значимой в 3-х, 2-х, 1-м видах анализа, считали конфаундерами [7-14, 40] (табл.).

Определение специфической особенности предикторов кардиоренального континуума

Согласно таблице, перегруппированной таблицы КРК опубликованной ранее [13-14], предикторы КРК реализуются в два – три исхода. Уникальные значения каждой стадии ЭД и ход кривых К-М показывает, что течение ЭД при воздействии одних и тех же предикторов имеет существенные различия в каждом конкретном конечном исходе. Различия обнаруживаются в числе стадий ЭД, динамике оценочных значений ФВ и «отказов» в этих стадиях, прогрессе эффекта деструкции, способности триггера влиять на риск появления конкретного события и скорость его достижения. Не меняется только длительность t^1 стадии ЭД повышения синтетической активности ЭК каждого конкретного предиктора. Этот признак не зависит от направления действия ФР, зоны его влияния в ССС, конечного события и итерационных качеств триггера (табл.).

Вероятно, вариативность и разносторонность ЭД воздействия ФР обусловлены обилием разного синтеза эндотелиальных биологически активных соединений разнородным эндотелием. Их концентрация в кровотоке связана со степенью выраженности ЭД. Также, это может быть связано с различиями качественно-количественного состава биохимических трансформаций этих биологически активных веществ, происходящих в различных подсистемах сосудистого эндотелия [44]. Тем не менее, таким образом, по длительности течения неизменной t^1 стадии ЭД у каждого конкретного фактора можно идентифицировать и различать его влияние среди множества протективных и негативных процессов происходящих в ЭК при диагностическом поиске в ней стимула конкретного ФР. Полагаем, что при воздействии конкретного патологического ФР в любом месте сосудистого русла (не завися от разнородности эндотелия) ЭК начинают продуцировать специфические биологически активные вещества, по которым ФР можно диагностировать на начальной стадии ЭД в ЭК и выделять их из совместного эффекта воздействия факторов (рис. 1), оставляя для исследования их неизвестную часть [45]. Можно прогнозировать

дальнейшее развитие событий в ЭК – патологические ультраструктурные и биохимические изменения в стадиях t^2 - t^4 ЭД, и влиять на их ход профилактическим и своевременным терапевтическим вмешательством (табл.). Например, медикаментозно сделать ЭК нечувствительной к негативным стимулам ФР на стадии повышения активности синтеза (t^1) или другой стадии ЭД.

Способ идентификации факторов среды на клеточном уровне с целью создания их глобальной базы данных в условиях многообразия метаболических процессов, происходящих в живой эндотелиальной клетке и при взаимодействии различных факторов

Эпидемиология влияние ФС определяет его успешностью проникать в ткани, в клетки органа-мишени и причинять вредоносное или защитное действие [46] (рис. 1). Эта способность ФР требует качественно-количественного выяснения методами статистического анализа. Необходимо знать специфические признаки влияния ФР, их различия для описания, систематизации, сравнения и идентификации среди биохимических и ультраструктурных процессов в живой ЭК для нивелирования вредоносных стимулов, нормализации и поддержания на этом уровне процессов жизнедеятельности клетки (табл.).

Несмотря на общее анатомическое строение, ЭК в разных органах обладают уникальным профилем продуцируемых биологически активных молекул, медиаторов, а также различиями в типах рецепторов и неодинаковой реакцией на одни и те же раздражители [18-19]. Поэтому проявления ЭД довольно многочисленны (табл.). Одномоментное исследование обобщенных показателей ЭД у субъектов с индивидуальной совокупностью триггеров и разной продолжительностью стимуляции ими ЭД, тем более у лиц, имеющих ССЗ, т.е. находящихся в стадии t^{3-4} ЭД, никогда не объяснят ее качественно-количественную многовариантность. Для решения этой задачи требуется объединение усилий многих ученых и необычные методы познания ЭД. Качественно-количественные модификации эндотелиальных маркеров также связаны с гетерогенностью эндотелия и зависят от структурной, биохимической организации и функции конкретного продуцирующего их нарушенного органа [16]. Кроме того, факторы, взаимодействуя между собой, могут менять свои качества, что может проявиться суммированием, ослаблением, взаимным усилением влияния 2-х или нескольких похожих независимых ФР в составе сложной переменной, не являющейся независимым триггером или эффектом конфаундинга. Последний влияет на зависимую так и независимую переменные и не является главной причиной, формирующей конечное событие (рис. 1) [14, 40]. Располагая цифровым описанием и графическим изображением воздействия негативных ФС, можно выполнить их идентификацию в эндотелии через изучение интенсивности инициированного ими деструктивного процесса в органах-мишенях КРК [7-14]. Представленные данные в этой публикации могут послужить указательным ориентиром для определения способа, времени, места проведения исследования в сосудистом русле, а также в выборе изучаемой подсистемы сосудистого эндотелия. Мы должны иметь полное представление о том, что происходит на биохимическом и ультраструктурном уровне каждый день, в каждой точке

кривой К-М при воздействии исследуемого фактора. Для преодоления многообразия сочетанного влияния ФС, следует начинать исследование с изучения одного ФР. Для достижения этой цели следует включить в исследование субъектов с одинаковым набором постоянных факторов (одного возраста и пола) с одним негативным триггером, способным самостоятельно вызвать ожидаемый исход [7-14, 45] и исследовать его влияние. Что практически нельзя выяснить в старших возрастных группах из-за кумулятивных свойств негативных факторов [45] и накопленных соматических заболеваний к этому возрасту. С такими проблемными случаями следует разбираться, уже обладая достаточной базой ФС, идентифицируя и исключая известные факторы из исследования. Группа контроля должна быть в том же возрасте и того же пола, но стерильной от ФР. Для сведения к минимуму негативного влияния возрастного фактора риска оптимально проводить исследования на лицах 18-летнего возраста [25, 45, 47]. Фактор возраст всегда будет в любом исследовании, и в паре с изучаемым триггером они могут взаимодействовать и влиять как на начальные характеристики друг друга, так и формирование конечного события [7-14, 25, 45, 47-48]. Поэтому документируя подобное исследование нужно акцентировать внимание на неустранимых ФС как на особые условия исследовательской работы. Важно также помнить, что субклинические характеристики изучаемых факторов могут изменяться в зависимости от места реализации в ССС или даже внутри одного органа из-за гетерогенности эндотелиальной выстилки [18-19]. Сопоставляя полученные биохимические и/или ультраструктурные результаты в контрольной и изучаемой группе, находящейся под влиянием изучаемого фактора, обнаруживаем в ЭК разницу и идентифицируем конкретную ее особенность, проверив на достоверность и значимость. Опытному фактору добавляем второе имя, которое регистрируется с выделением места положения в глобальной базе данных факторов. Оно может быть биохимической формулой и/или описанием или названием инициируемых им биохимических и/или ультраструктурных преобразований в ЭК.

По мере накопления этих знаний о защищающих и вредоносных ФС, их можно будет находить в ЭК, и вычленять по известным особенностям из общих процессов влияния, оставляя для исследования неизвестные триггеры. Для будущих исследователей, изучающих процессы динамики ЭД КРК, будет важна каждая цифра такого ориентира (табл.). Переход медицины на молекулярно-ультраструктурный уровень диагностики влияний ФР позволит проводить персонализированное доклиническое лечение на уровне клетки. Предупреждая или обращая вспять разные болезни.

Заключение

1. Формирование ЭД при воздействии одного и того же предиктора в разных бассейнах сосудистого русла имеет существенные различия в каждом конкретном конечном исходе. Отличия заключаются в стадиях течения ЭД, динамике «отказов» на этих этапах, влиянии триггерного стимула на риск и вероятность развития исхода и в скорости его достижения.

Первая стадия (t^1) ЭД, формирующаяся под влиянием конкретного фактора остается неизменной при выше указанных условиях, что возможно обусловлено повышенным продуцированием эндотелием одних и тех же биологически активных веществ. Именно по этому признаку следует идентифицировать предикторы в клетке, подтверждая предварительный диагноз наблюдением последующих стадий ЭД. Также при успешном блокировании активации синтеза биологически активных веществ в ЭК на стадии (t^1) ЭД можно предотвратить переход ЭД в последующие стадии и сделать клетку не восприимчивой к влиянию вредного ФС.

2. Нам нужны прицельные исследования в этой неизвестной области для окончательного выяснения качественно-количественных биохимических и морфологических значений изменений протекающих в различных стадиях ЭД и степени выраженности деструкции эндотелия вызванной ФР в каждой временной точке КРК для исключения их влияния на клеточном уровне до появления необратимых изменений в ЭК. Планирование таких исследований следует проводить, опираясь на статистические данные изучения ЭД.

Таблица. Совпадающие предикторы в исходах кардиоренального континуума [7-14]

Предикторы и исходы	↑ риска (%), вид интеракции	дни t^1 /отказы	дни t^2 /отказы	дни t^3 /отказы	дни t^4 /отказы
ЧПА → ВСС	+2677	111	663	974	136
		0	0	1,82	47,64
ЧПА → МАУ	+1486	111	1563	–	0
		0	0	–	2,63
АГ → ВСС	+482	30	187	1474	67
		0	0	0,35	19,09
АГ → КР	+78	30	92	1552	44
		0	0	0,55	11,69
АГ → РП I-II	+24163	30	–	1644	256
		0	0,05	8,29	50,77
ДЛП → МАУ	+1398	60	184	1430	13
		0	0	0,04	5,52
ДЛП → КР	+137	60	130	1484	44
		0	0	0,13	14,17
ДЛП → РП I-II	+148	60	–	1614	256
		0	0,04	3,02	43,54
САР ССЗ → МАУ	+678	30	1644	–	13
		0	0	–	9,48
САР ССЗ → КР	+103	30	92	1552	25
		0	0	0,69	16,91
САР ССЗ → РП I-II	+272	30	–	1644	256
		0	0,10	4,41	70,05

ГГ → КР	+113	122	–	1552	0
		0	0,22	0,46	3,19
ГГ → <СКФ	+744	122	1552	–	0
		0	0	–	0,50
КУРЕНИЕ → МАУ	–	30	214	1430	13
		0	0	0,02	3,21
КУРЕНИЕ → РП I-II	–	30	–	1644	256
		0	0,02	2,18	38,79
ОЖ I → КР	+94	60	62	1552	25
		0	0	0,43	15,15
ОЖ I → РП I-II	+225	60	–	1614	107
		0	0,08	4,40	40,88
ОЖ III → КР	+480	334	1340	–	0
		0	0	–	18,19
ОЖ III → РП I-II	+197	334	129	1211	0
		0	0	9,13	17,39
РП I-II → КР	+343	30	92	1552	25
		0	0	2,36	27,10
РП I-II → МАУ	+1257	30	1644	–	13
		0	0	–	15,24
ГЛЖ → КР	+83	30	92	1552	25
		0	0	0,70	22,67
ГЛЖ → РП I-II	+988	30	–	1644	25
		0	0,17	14,63	57,71
КР → <СКФ	+6660	122	883	669	44
		0	0	0,92	100
КР → РП I-II	+304	122	–	1552	25
		0	0,86	5,31	58,12

Эффект разрушения эндотелиоцитов / вид интеракции предикторов:

- сильный (максимальный) – отказы =30,1-100% / самостоятельный (главный) эффект
- умеренный (средний) – отказы =10,1-30% / взаимодействие (интеракция)
- слабый (минимальный) – отказы =0,1-10% / конфаундинг (вмешивающийся эффект)

Примечание: В таблице и рисунках: $t^1 t^2 t^3 t^4$ – дни I-IV стадии эндотелиальной дисфункции, ЧПА – чрезмерное потребление алкоголя, РП I-II – ретинопатия I-II ст., САР ССЗ – семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, <СКФ – сниженная скорость клубочковой фильтрации, ИМТ – индекс массы тела, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ГГ – гипергликемия, КР – креатининемия, АТАО – атеросклероз аорты, СД – сахарный диабет тип 2, легкой степени¹, МАУ – микроальбуминурия, ДЛП – дислипидемия, ВСС – внезапная кардиальная смерть, ОЖ I-III – ожирение I-III ст., АГ – артериальная гипертензия.

Представленная таблица носит аналитико-ориентирующий характер и предназначена для сравнительной оценки типа, направленности и динамики реализации предикторов в различных исходах кардиоренального континуума. Табличные данные отражают статистически формализованную динамику эндотелиальной дисфункции в процессе латентного течения заболеваний и обеспечивают возможность верификации результатов.

Литература

1. Дымова О.В. Современные биомаркеры в кардиологии. *Медицинский Совет*. 2018;(16):118–123. doi:10.21518/2079-701X-2018-16-118-123
2. Мазанкова Л.Н., Лузан П.Ю. Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор). *Детские инфекции*. 2023;22(3):55–61. doi:10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61
3. Лазуткина А.Ю. Происхождение ретинопатии I-II степени. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(4):38–43. doi:10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43
4. Лазуткина А.Ю. Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. *CardioСоматика*. 2023;14(1):27–36. doi:10.17816/CS321275
5. Лазуткина А.Ю. Предикторы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез*. 2023;21(2):55–61. doi:10.25557/2310-0435.2023.02.55-61
6. Лазуткина А.Ю. Предикторы креатининемии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. *Терапия*. 2024;10(3):52–60. doi:10.18565/therapy.2024.3.52-60
7. Лазуткина А.Ю. Патогенетические механизмы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез*. 2023;21(3):19–27. doi:10.25557/2310-0435.2023.03.19-27
8. Лазуткина А.Ю. Происхождение и формирование ранних изменений сетчатки глаза под воздействием факторов атеросклероза. *Атеросклероз*. 2023;19(4):385–403. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403
9. Лазуткина А.Ю. Происхождение и прогрессирование креатининемии у мужчин трудоспособного возраста, работников локомотивных бригад. *Терапия*. 2024;10(9):88–101. doi:10.18565/therapy.2024.9.88-101
10. Лазуткина А.Ю. Формирование и прогрессирование микроальбуминурии. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(6):562–576. doi:10.18705/1607-419X-2024-2418
11. Лазуткина А.Ю. Континуум внезапной сердечной смерти. Сообщение 1. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2024;13(4):578–589. doi:10.23934/2223-9022-2024-13-4-578-589
12. Лазуткина А.Ю. Континуум внезапной сердечной смерти. Сообщение 2. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2025;14(1):23–36. doi:10.23934/2223-9022-2025-14-1-23-36
13. Лазуткина А.Ю. Континуум внезапной сердечной смерти. Сообщение 3. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2025;14(2):294–310. doi:10.23934/2223-9022-2025-14-2-294-310
14. Лазуткина А.Ю. Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума. *Медицина*. 2024;12(2):25–47. doi:10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47
15. Deanfield J., Donald A., Ferri 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. doi:10.1097/00004872-200501000-00004
16. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):659–665. doi:10.17750/KMJ2015-659
17. Захарьян Е.А., Агеева Е.С., Шрамко Ю.И. и др. Современные представления о диагностической роли биомаркеров эндотелиальной дисфункции и возможностях ее коррекции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4S):194–207. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-4S-194-207
18. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):88–102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
19. Черток В.М., Черток А.Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;(2):72–80. doi:10.17238/1609-1175.2016.2.72
20. Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6);(Прил.2):1–64.
21. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6)(Прил.2):1–32.

22. Лазуткина А.Ю. Метод определения экспозиции латентного чрезмерного потребления алкоголя в коллективах операторских профессий, влияние этого фактора на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. *Медицина*. 2024;12(3):25–44. doi:10.29234/2308-9113-2024-12-3-25-44
23. Ожерельева Т.А. Уравнения структурного моделирования. *Перспективы Науки и Образования*. 2017;26(2):63–67.
24. *Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных*. STATISTICA. StatSoft, 1995:3473–3534.
25. Лазуткина А.Ю. Старение сетчатки глаза. Сообщение 2. *Национальный журнал глаукома*. 2025;24(2):16–28. doi:10.53432/2078-4104-2025-24-2-16-28
26. Ануфриева А.Г., Головин К.А., Копылов А.Б. Методы и методология научного познания. *Известия Тульского государственного университета. Технические науки*. 2021;(11):279–283. doi:10.24412/2071-6168-2021-11-279-283
27. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med*. 2004;32(Suppl. 5):271–279. doi:10.1097/01.ccm.0000129669.21649.40
28. Neil S.G., De Vriese A.S., Kluijtmans L.A. et al. 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. PMID: 15704255.
29. Евдокименко А.Н. Ультраструктурные изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(11):639–647.
30. Миронов А.В. Цитометрия десквамированных эндотелиоцитов у беременных. *Врач аспирант. Научно-практический журнал*. 2018;2(87):63–73.
31. Омеляненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров С.Б. и др. 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.
32. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):572–579. doi:10.1016/s0008-6363(99)00152-2
33. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ. Heart J*. 1997;18(Suppl. E):E19–E29. doi:10.1016/s0195-668x(97)90005-1
34. 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. doi:10.1097/00005344-200000002-00011
35. Омеляненко М.Г., Шумакова В.А., Урусова Е.В. и др. Дисфункция эндотелия как маркер прогрессирования хронической болезни почек. Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции врачей Центрального федерального округа с международным участием, посвященной 85-летию Ивановской государственной медицинской академии Иваново, 23-24 ноября 2015 г. Иваново: ИвГМА, 2015. 131–132. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25407312>
36. 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. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52
37. Шумакова В.А., Омеляненко М.Г., Пахрова О.А. и др. Особенности гемореологии и системы NO-эндотелий у больных с хронической почечной недостаточностью. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2009;14(Прил.):55.
38. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899–1906. doi:10.1161/01.cir.101.16.1899
39. Ronco C., Bellomo R., McCullough P.A. et al. *Cardiorenal Syndromes in Critical Care. Contrib Nephrol. Basel, Karger*. 2010;165:54–67. doi:10.1159/000313745

40. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В. и др. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(6):48–56.
41. 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 с. ISBN: 978-5-98811-173-3.
42. Лазуткина А.Ю. Определение экспозиции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):209–221. doi:10.18699/SSMJ20240525
43. Дзугкоев С.Г., Можяева И.В., Такоева Е.А. и др. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундаментальные исследования*. 2014;(4-1):198–204.
44. Попова Л.А., Ваизова О.Е. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиции общей теории систем. *Фундаментальные исследования*. 2012;(2-2):328–332.
45. Лазуткина А.Ю. *Старение сердечно-сосудистой системы*. Хабаровск: ДВГМУ, 2020; 299 с. ISBN: 978-5-85797-396-7 <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690471>
46. *Эпидемиологический словарь*. Под ред. Джона М. Ласта. М.: Глобус, 2009. 316 с.
47. Лазуткина А.Ю. Старение сетчатки глаза. Сообщение 1. *Национальный журнал глаукома*. 2025;24(1):15–23. doi:10.53432/2078-4104-2025-24-1-15-23
48. Лазуткина А.Ю. Старение сетчатки глаза. Сообщение 3. *Национальный журнал глаукома*. 2025;24(3):11–20. doi:10.53432/2078-4104-2025-24-3-11-20

On the issue of specific manifestations of risk factors of the cardiorenal continuum in the endothelial cell

Lazutkina A. Yu.^{1,2}

MD, PhD, Leading inspector-physician, Department of Organization of Medical Care¹; Junior Researcher²

1 – Far Eastern Directorate of Healthcare – a structural subdivision of the Central Directorate of Healthcare – a branch of Russian Railways, Khabarovsk, Russian Federation

2 – Research Laboratory of Biomechanics and Determination of Human Capabilities, Far Eastern State Academy of Physical Culture of the Ministry of Sports of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation

Corresponding Author: Lazutkina Anna; **e-mail:** Lazutkina_AU59@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Introduction. Reducing the impact of key risk factors (RFs) for circulatory diseases has the potential to increase life expectancy, but unique target organ tissue-specific indicators of their impact remain unclear. **The aim of the study** was to determine the distinctive cellular-level manifestations of cardiovascular RFs within the sequence of events of the cardiorenal continuum (CRC) using applied statistical methods in a cohort of 7,959 initially healthy men. **Materials and methods.** The data of the CRC created in the process of studying cardiovascular outcomes in workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway established over 6 years of observation were used to clarify the specific feature of the implementation of each predictor in the endothelial cell (EC) of the CRC. **Results.** The formation of endothelial dysfunction (ED) under the influence of the same predictors has significant differences in different areas of the vascular bed. The differences lie in the dynamics of ED progression at different stages the formation of a specific final outcome of the CRC. The first stage of ED does not change, which may be due to the production of the same ED markers by the endothelium under the influence of a specific RF. **Conclusion.** To neutralize the effect of pathogenic risk factors before irreversible changes in the EC and prevent CRC events, targeted studies are needed to clarify the quantitative and qualitative values of morpho-biochemical markers of ED.

Key words: chronic kidney disease, interaction, cardiorenal continuum, sudden cardiac death, risk factors, endothelial dysfunction, predictors

References

1. Dymova O.V. Modern biomarkers in cardiology. *Medical Council*. 2018;(16):118-123. doi:10.21518/2079-701X-2018-16-118-123 (In Russ.)
2. Mazankova L.N., Luzan P.Y. Early diagnosis and predicting of acute kidney injury in children with viral gastroenteritis of various agents (Literature review). *Children infections*. 2023;22(3):55-61. doi:10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61 (In Russ.)
3. Lazutkina A.Yu. Origin of stage I-II retinopathy. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(4):38-43. doi:10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43 (In Russ.)
4. Lazutkina A.Yu. Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study. *Cardiosomatics*. 2023;14(1):27-36. doi:10.17816/CS321275 (In Russ.)
5. Lazutkina A.Yu. Predictors of reduced glomerular filtration rate. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023;21(2):55-61. doi:10.25557/2310-0435.2023.02.55-61 (In Russ.)
6. Lazutkina A.Yu. Predictors of creatininemia in locomotive crew workers: a prospective observational study. *Therapy*. 2024;10(3):52-60. doi:10.18565/therapy.2024.3.52-60 (In Russ.)
7. Lazutkina A.Yu. Pathogenetic mechanisms of reduced glomerular filtration rate. *Pathogenesis*. 2023;21(3):19-27. doi:10.25557/2310-0435.2023.03.19-27 (In Russ.)
8. Lazutkina A.Yu. Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors. *Atherosclerоз*. 2023;19(4):385-403. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403 (In Russ.)
9. Lazutkina A.Yu. Origin and progression of creatininemia in men of working age, locomotive brigade workers. *Therapy*. 2024;10(9):88-101. doi:10.18565/therapy.2024.9.88-101 (In Russ.)
10. Lazutkina A.Yu. Formation and progression of microalbuminuria. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(6):562-576. doi:10.18705/1607-419X-2024-2418 (In Russ.)
11. Lazutkina A.Yu. Continuum of sudden cardiac death. Message 1. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;13(4):578-589. doi:10.23934/2223-9022-2024-13-4-578-589 (In Russ.)
12. Lazutkina A.Yu. Continuum of sudden cardiac death. Message 2. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(1):23-36. doi:10.23934/2223-9022-2025-14-1-23-36 (In Russ.)
13. Lazutkina A.Yu. Continuum of sudden cardiac death. Message 3. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(2):294-310. doi:10.23934/2223-9022-2025-14-2-294-310 (In Russ.)
14. Lazutkina A.Yu. Four Types of Destructive Influence of Confounding Effects of the Cardiorenal Continuum. *Medicine*. 2024;12(2):25-47. doi:10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47 (In Russ.)
15. Deanfield J., Donald A., Ferri 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. doi:10.1097/00004872-200501000-00004
16. Mel'nikova Y.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):659-665. doi: 10.17750/KMJ2015-659 (In Russ.)
17. Zakharyan E.A., Ageeva E.S., Shramko Yu.I. et al. A modern view on the diagnostic role of endothelial dysfunction biomarkers and the possibilities of its correction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4S):194-207. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-4S-194-207 (In Russ.)

18. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishchev N.N. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial Hypertension*. 2017;23(2):88-102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102 (In Russ.)
19. Chertok V.M., Chertok A.G. Regulatory capacity of the brain capillaries. *Pacific Medical Journal*. 2016;(2):72-80. doi:10.17238/1609-1175.2016.2.72 (In Russ.)
20. Cardiovascular prevention. Recommendations RSSH. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6)(Suppl.2):1-64. EDN:ZYJGVG (In Russ.)
21. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations RMSAH and RSSC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6)(Suppl. 2):1-32. EDN:ZUZLGY (In Russ.)
22. Lazutkina A.Yu. Method for Determining the Exposure to Latent Excessive Alcohol Consumption in Groups of Operator Professions, the Impact of the Factor on Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Medicine*. 2024;12(3):25-44. doi:10.29234/2308-9113-2024-12-3-25-44 (In Russ.)
23. Ozhereleva T.A. Structural Equation Modeling. *Perspectives of Science & Education*. 2017;26(2):63-67. EDN:ZCJLLL (In Russ.)
24. Survival analysis and regression for censored data. STATISTICA. StatSoft, 1995:3473-3534. <https://archive.org/details/statistica0003stat> (In Russ.)
25. Lazutkina A.Yu. Aging of the retina. Report 2. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2025;24(2):16-28. doi:10.53432/2078-4104-2025-24-2-16-28 (In Russ.)
26. Anufrieva A.G., Kopylov A.B., Golovin K.A. Methods and methodology of scientific knowledge. *Izvestiya Tulskogo gosudarstvennogo universiteta. Tekhnicheskie nauki = Proceedings of Tula State University. Technical Science*. 2021;(11):279-283. doi:10.24412/2071-6168-2021-11-279-283 (In Russ.)
27. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med*. 2004;32(Suppl. 5):271-279. doi:10.1097/01.ccm.0000129669.21649.40
28. Heil S.G., De Vriese A.S., Kluijtmans L.A. et al. 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. PMID: 15704255.
29. 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. EDN:UZMSPJ (In Russ.)
30. Mironov A.V. Cytometry of desquamated endotheliocytes during pregnancy. *Postgraduate doctor journal*. 2018;87(2):63-73. EDN:YSHEHP (In Russ.)
31. Omelyanenko M.G., Sukhovey N.A., Nazarov S.B. et al. 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. EDN:IPJDFT (In Russ.)
32. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):572-579. doi:10.1016/s0008-6363(99)00152-2
33. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1997;18(Suppl. E):E19-E29. doi:10.1016/s0195-668x(97)90005-1
34. 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. doi:10.1097/00005344-200000002-00011
35. Omelyanenko M.G., Shumakova V.A., Urusova E.V. et al. Disfunktsiya endoteliya kak marker progressirovaniya khronicheskoy bolezni pochek. In: Krishtop VV. (ed.) Aktual'nye voprosy profilaktiki, ranney diagnostiki, lecheniya i

meditsinskoy reabilitatsii bol'nykh s neinfektsionnymi zabolevaniyami i travmami. Materialy III Mezhtsebnogo nauchno-prakticheskogo konferentsii vrachey Tsentral'nogo federal'nogo okruga s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy 85-letiyu Ivanovskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii (Ivanovo, 23-24 noyabrya 2015 g.) = Endothelial dysfunction as a marker of chronic kidney disease progression. Topical issues of prevention, early diagnosis, treatment and medical rehabilitation of patients with non-communicable diseases and injuries. Proceedings of the III Interregional scientific and practical conference of doctors of the Central Federal District with international participation, dedicated to the 85th anniversary of the Ivanovo State Medical Academy Ivanovo, November 23-24 2015. Ivanovo: ISMA, 2015. P. 131-132. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25407312> (In Russ.)

36. 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. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52 (In Russ.)

37. Shumakova V.A., Omelyanenko M.G., Pakhrova O.A. et al. Peculiarities of hemorheology and the NO-endothelium system in patients with chronic renal failure. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2009;14(Suppl.):55. EDN:LDGZRH (In Russ.)

38. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899-1906. doi:10.1161/01.cir.101.16.1899

39. Ronco C., Bellomo R., McCullough P.A. et al. *Cardiorenal Syndromes in Critical Care. Contrib Nephrol. Basel, Karger*. 2010;165:54-67. doi:10.1159/000313745

40. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V. et al. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):48-56. doi:10.14341/probl200955648-56 (In Russ.)

41. Lang T., Sesik M. How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. Ed. VP Leonov. Moscow: Practical medicine; 2011. EDN:QLYKNZ (In Russ.)

42. Lazutkina A.Yu. Determining cardiovascular disease risk factor exposure among locomotive crew workers of the Trans-Baikal Railway. *Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal*. 2024;44(5):209-221. doi:10.18699/SSMJ20240525 (In Russ.)

43. Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoyeva E.A. et al. Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction. *Fundamental research*. 2014;(4-1):198-204. EDN:RYIBTZ (In Russ.)

44. Popova L.A., Vaizova O.E. Modern view of vascular endothelium in terms of general system theory. *Fundamental research*. 2012;(2-2):328-332. EDN:PVVKXJ (In Russ.)

45. Lazutkina A.Yu. Aging of the cardiovascular system. Khabarovsk: FESMU, 2020. EDN:RZUYPB (In Russ.)

46. Epidemiologicheskij slovar.' [Epidemiological dictionary] Ed. John M. Last. Moscow, 2009. EDN:QLWLJP (In Russ.)

47. Lazutkina A.Yu. Aging of the retina. Report 1. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2025;24(1):15-23. doi:10.53432/2078-4104-2025-24-1-15-23 (In Russ.)

48. Lazutkina A.Yu. Aging of the retina. Report 3. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2025;24(3):11-20. doi:10.53432/2078-4104-2025-24-3-11-20 (In Russ.)