

Деадаптивный нейропатологический синдром старения кровеносных сосудов

Артеменков А. А.

В статье рассматривается взаимосвязь деадаптации и старения кровеносных сосудов. В работе показано, что эволюционно возникшее вертикальное положение тела человека создало дополнительную нагрузку на систему кровообращения, а образ жизни современного человека является дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Высказано мнение о том, что нарушение нервной регуляции сосудистого тонуса является основным этиопатогенетическим механизмом развития морфофункциональных изменений в кровеносных сосудах и их старения. Обсуждается положение о том, что в основе ангиопатических сосудистых реакций у человека лежит формирование в коре головного мозга "деадаптирующего контура", состоящего из матрицы вовлеченных в деадаптивный процесс нейронов моторных, сенсорных и ассоциативных областей коры. Данная гипотеза основывается на том, что любые раздражения, поступающие в кору головного мозга с периферии (температурные, болевые и другие), вызывают корково-сосудистые рефлекторные реакции, изменяющие их тоническую активность. На основе данного принципа в дальнейшем строится модель сосудистого старения, в основе которой лежит деадаптивное повреждение всех слоев сосудистой стенки (интимы, медиа и адвентиции). Высказывается мнение о необходимости ранней диагностики и профилактики сосудистых расстройств для сохранения здоровья человека. В заключение делается вывод о том, что если возраст человека действительно определяется возрастом его сосудов, то для достижения активного долголетия необходимо нормализовать взаимоотношение в системе адаптация-деадаптация-среда обитания. Также указывается на необходимость детального изучения феномена гипертрофии и кальци-

фикации кровеносных сосудов, поскольку при старении всегда выявляется утолщение сосудистой стенки и повышение ее жесткости.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):33–40

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-33-40>

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, деадаптация, тонус сосудов, старение сосудов, морфофункциональные изменения, профилактика старения сосудов

Конфликт интересов: не заявлен.

Череповецкий государственный университет, Череповец, Россия.

Артеменков А. А. — к.б.н., доцент, член-корреспондент РАЕН, Факультет биологии и здоровья человека, ORCID: 0000-0001-7919-3690.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): basis@live.ru

КС — кровеносные сосуды, CCC — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 26.06.2019

Рецензия получена 06.07.2019

Принята к публикации 12.07.2019



Maladaptive neuropathological syndrome of blood vessel aging

Artemenkov A. A.

This article discusses the relationship between maladaptation and blood vessel aging. The work shows that upright posture created an additional load on the circulatory system, and the lifestyle of a modern human is an additional risk factor of cardiovascular diseases. It has been suggested that a disorder of the nervous regulation of vascular tone is the main etiopathogenetic mechanism of morphofunctional changes in blood vessels and their aging. We discussed the statute that vascular reactions in humans is based on the formation of a maladaptive circuit in the cerebral cortex, consisting of a matrix of motor, sensory and associative cortical neurons involved in the maladaptive process. This hypothesis is based on the fact that any irritations entering the cerebral cortex from the periphery (thermal, pain, and others) cause cortical-vascular reflex reactions that change their tonic activity. Based on this principle, a model of vascular aging is further constructed, which is based on the maladaptive damage to all layers of the vascular wall (intima, media and adventitia). The opinion is expressed about the need for early diagnosis and prevention of vascular disorders to maintain human health. In conclusion, it is concluded that if the age of a person is really determined by the age of his blood vessels, then in order to achieve active longevity it is necessary to

normalize the relationship in the adaptation-maladaptation-environment. Detailed study of hypertrophy and calcification of blood vessels is needed, since aging always reveals vascular wall thickening and stiffness increase.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):33–40

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-33-40>

Key words: cardiovascular diseases, maladaptation, vascular tone, vascular aging, morphofunctional changes, prevention of vascular aging.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cherepovets State University, Cherepovets, Russia.

Artemenkov A. A. ORCID: 0000-0001-7919-3690.

Received: 26.06.2019 **Revision Received:** 06.07.2019 **Accepted:** 12.07.2019

Существует представление, что одной из основных причин роста распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является неуклонное старение населения. Старению подвержены и кровеносные сосуды (КС) тела человека. Именно возрастные изменения сосудов являются важным фактором риска возникновения и развития ССЗ. Развивающиеся с возрастом морфофункциональные изменения в сосудистой стенке способствуют началу и прогрессированию ССЗ. Природа возникновения ССЗ

сложна и до сих пор недостаточно понятна, так как механизмы старения КС достаточно сложны и многообразны, но с каждым годом сосудистая биология и медицина выявляет новые факты, позволяющие глубже понять молекулярные механизмы повреждения сосудистой стенки и на этой основе предупредить или минимизировать раннее старение сосудов.

Кардиология придает большое значение созданию новых концепций и патофизиологических моделей для лучшего понимания сердечно-сосудистых рисков,

ранней диагностики, лечения, снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Многие исследования сейчас направлены на поиск этиологических факторов, ускоряющих процессы старения КС. Немаловажную роль в нарушении системного и периферического кровообращения играют механизмы регуляции тонуса сосудов, которые легко могут быть нарушены в повседневной жизни людей. Не секрет, что с каждым годом растет количество различного рода дезадаптирующих факторов внешней среды, которые нарушают нейрогуморальную регуляцию тонуса сосудистой стенки и таким образом запускают молекулярные механизмы старения КС [1]. Развивающийся при этом у человека нейрпатологический синдром старения КС, с одной стороны, обусловлен нарушением регуляции сосудистого тонуса, а с другой стороны — повреждением всех слоев сосудистой стенки (адвентиции, меди и интимы) вследствие возникновения морфологических изменений.

Цель настоящего обзора — познакомить читателя с основными механизмами возникновения и развития дезадаптивного нейрпатологического синдрома старения КС у человека.

Дезадаптивные расстройства сосудистого тонуса при старении

Дезадаптация, являясь общим предпатологическим (переходным) состоянием организма, запускает многочисленные механизмы, ведущие к деградации биологических систем, развитию морфофункциональных изменений в органах и системах, в том числе и в КС [2]. В настоящее время считается, что основными механизмами сосудистого старения, связанными с адаптационным процессом, являются окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, апоптоз эндотелиальных клеток, нарушение функции эндотелиальных прогениторных клеток, возрастная дисрегуляция сосудистой системы [3].

Для выявления дисрегуляторных расстройств микроциркуляции и сосудистого тонуса может быть применена окклюзионная проба, которая выявляет снижение резерва капиллярного кровотока, изменение реактивности микрососудов и нарастание застойных явлений в микроциркуляторном русле [4]. Биохимическим компонентом оценки тонического состояния сосудистой стенки может быть выявление активности Rho-киназы в гладких мышцах и эндотелии сосудов, которая участвует в регуляции тонуса сосудов как в норме, так и при сосудистых расстройствах [5]. В то же время известно, что фермент аргиназа способствует микрососудистой эндотелиальной дисфункции при ожирении у человека. Однако ее влияние существенно уменьшается с возрастом из-за более высокого уровня сосудистого окислительного

стресса. Таким образом, не исключено, что ожирение сопровождается ускоренным ремоделированием микрососудов, степень которого связана с количеством аргиназы в стенке сосудов [6]. Но нельзя не учитывать и тот факт, что в группе молодых пациентов с жесткими сосудами, по сравнению с лицами с эластичными сосудами, выявлен более высокий уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности [7].

Стоит отметить еще один интересный факт, связанный с поддержанием тонуса сосудов, а именно влияние эндотелиального гомеостаза цинка (Zn) на этот процесс. Пути влияния Zn как биогенного элемента и оксида азота (NO) в организме человека тесно связаны между собой. Лабильный химический элемент Zn может опосредовать важные функции NO, включая сосудистую цитопротекцию и вазодилатацию [8].

Несколько по-иному обстоит дело с регуляцией сосудистого тонуса при старении у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, нежели без таковой. Анализ литературы показывает, что у больных с артериальной гипертензией отмечаются выраженные расстройства микроциркуляции, связанные с изменением сосудистого тонуса и реологических свойств крови. Это, в свою очередь, определяет величину общего периферического сосудистого сопротивления [9]. Также выяснено, что повышение жесткости сосудов эластического типа у молодых пациентов ассоциируется с повышением систолического артериального давления, а в сосудах мышечного типа — с повышением диастолического артериального давления [10]. Жесткость артерий увеличивается с возрастом и повышает риск возникновения ССЗ. Однако функциональные нарушения эластических свойств стенок сонной артерии могут возникать еще до формирования в них структурных изменений и могут быть обнаружены ультразвуковой визуализацией еще до появления симптомов ССЗ [11].

Жесткость сосудов, определяемая по скорости распространения пульсовой волны в сонной и бедренной артериях, сейчас используется для прогнозирования сердечно-сосудистого риска и оценки нарушения сосудистого тонуса [12].

Вместе с тем, в настоящее время выяснено, что тяжесть вегетативной сердечно-сосудистой дисфункции при ортостатическом стрессе среди пациентов не зависит от устойчивости к гипоксии [13]. Нарушение сосудистых сигнальных процессов (например, снижение биодоступности оксида азота) обычно называют эндотелиальной дисфункцией, которая является признанным фактором риска ССЗ у пациентов [14].

У пожилых людей эндотелиальная дисфункция возникает как измененная эндотелиальная способность регулировать гемостаз, тонус сосудов и прони-

цаемость клеток. Эти изменения усиливают прокоагулянтный статус, развивающийся при старении, и подчеркивают ключевую роль эндотелия в развитии тромбоза при старении [15]. Не исключены гендерные различия по таким значениям гемодинамики, как жесткость сосудов, модуль упругости и скорость распространения пульсовой волны. Это может дать общие представления о стратегии лечения с точки зрения разработки лекарственной терапии для разных полов [16].

Существует мнение о том, что гемодинамический ответ сердечно-сосудистой системы значительно изменяется при здоровом старении и зависит от уровня напряжения кислорода в артериальной крови [17]. Таким образом, следует признать, что старение ухудшает эндотелиальную функцию как в мозговых артериях, так и в паренхиматозных артериолах, главным образом посредством воздействия на эндотелиальную регуляцию тонуса сосудов, зависящую от оксида азота [18]. Эндотелиальное старение связано с нарушением функции почечной артерии, которое частично характеризуется артериальной жесткостью и сниженной сосудорасширяющей способностью из-за чрезмерного образования активных форм кислорода, в итоге — так называемой эндотелиальной дисфункции [19, 20].

Нейрофизиологические взаимосвязи

Для объяснения процессов измененной регуляции сердечно-сосудистой системы предлагается ввести следующее понятие. Своеобразная матрица нервных сетей в коре головного мозга и подкорковых образованиях образует “дезадаптирующий контур”. В такой патодинамический комплекс входят нейроны моторной, сенсорной и ассоциативных зон коры, так как они оказывают сильное (констрикторное и дилаторное) влияние на просвет сосудов. Вспомогательную роль в этом процессе выполняют нейроны лобной и теменных долей. Деадаптирующий патодинамический контур по нисходящим путям влияет непосредственно на прессорную и депрессорную части гипоталамуса и эти же отделы нижележащего сосудодвигательного центра продолговатого мозга, вызывая изменение работы нейронов спинального сосудодвигательного центра и КС.

Тем не менее, можно заключить, что в структурах центральной нервной системы формируется нейропатологический комплекс дезадаптивных расстройств сосудистого тонуса, проявляющийся у человека в определенных жизненных ситуациях и при старении. Распад дезадаптирующего контура, состоящего из вовлеченных в дезадаптивный процесс гиперактивных нейронов и нервных центров, под влиянием лечебно-реабилитационных мероприятий, фармакотерапии приводит к нормализации состояния, исчезновению патологических корково-сосудистых реакций, нормализации арте-

риального давления, исчезновению психологических, физических и функциональных проявлений дезадаптации.

Деадаптивное повреждение сосудистой стенки при старении

Длительно возникающие дезадаптивные расстройства сосудистого тонуса с течением времени приводят к морфологическим изменениям в сосудах и нарушению их функции. В работе [21] показано, что старение КС сопровождается нарушением состояния и функции ее трех основных оболочек: интимы, меди и адвентиции. С возрастом каждый из этих клеточных слоев претерпевает сложные изменения, приводящие в общей сложности к двум последствиям — утолщению сосудистой стенки и повышению ее жесткости. Эти две составляющие патогенеза создают неблагоприятную основу для сосудистого старения и клинических проявлений ССЗ [22].

В научной литературе обсуждается вопрос о том, что ускоренное старение КС связано с их кальцификацией, что непосредственно влияет на высшие психические функции человека. Так, например, кальцификация сонной артерии имеет значительную корреляцию с когнитивными нарушениями, а внутричерепная кальцификация сосудов связана с обширными изменениями белого вещества головного мозга и является причиной выраженных психоневрологических симптомов [23-25]. Тем не менее, имеются данные о том, что биологический возраст артерий (жесткость и эластичность) взаимосвязан с факторами риска атеротромбоза. Преждевременное старение сосудов ассоциировано не только с нарушением процесса утилизации глюкозы клетками организма, но и с начальными проявлениями хронического воспаления артериальной стенки и склонностью к тромбообразованию [26].

Следует обратить внимание и на то, что увеличение жесткости артерий в настоящее время считают связующим звеном между сахарным диабетом и высоким риском ССЗ. Инсулинорезистентность является важным фактором в формировании процессов сосудистого старения [27, 28]. Старение КС интенсивно происходит в менопаузальный период, который часто характеризуется эндотелиальной дисфункцией и артериальной жесткостью, что является основным фактором риска ССЗ. Эндотелиальная функция сосудов при этом прогрессивно снижается, а ускорение старения сосудов может быть связано с потерей сосудорасширяющего, антиоксидантного, противовоспалительного и антипролиферативного действия эстрадиола на стенку сосуда [29]. У лиц с ожирением показано, что нарушения дыхания во сне могут являться фактором риска раннего старения сосудов [30]. Не исключено, что у больных с артериальной гипертонией в совокупности с избыточной массой

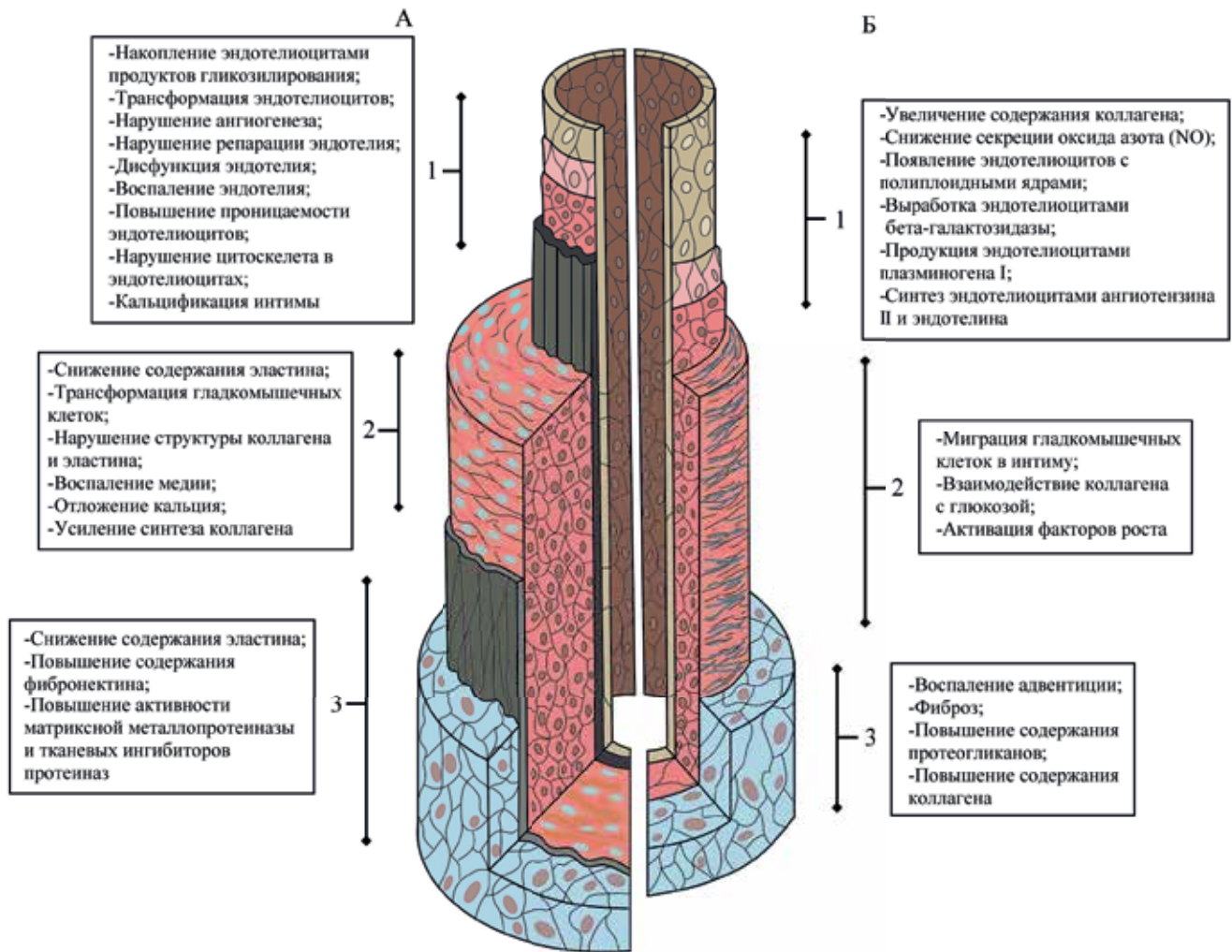


Рис. 1. Основные патогенетические механизмы старения сосудистой стенки: А — артерия. Б — вена. 1 — внутренняя оболочка (интима); 2 — средняя оболочка (медиа); 3 — наружная оболочка (адвентиция).

тела и ожирением нарастание церебральных и гемодинамических нарушений сопровождается тревожно-депрессивными расстройствами [31]. Вместе с тем, наличие такого дополнительного фактора риска, как курение, приводит к возникновению и прогрессированию изменений в стенке артерий даже у практически здоровых людей [32]. Курение также может оказывать негативное влияние на старение сосудов в группе пациентов после лучевой терапии, перенесших рак [33].

Итак, ремоделирование сосудов при старении организма представляет собой процесс адаптации, включающий структурно-функциональные преобразования сосудистой стенки, которые возникают при заболеваниях, травмах, и приводят в конечном итоге к поражению органов-мишеней [34]. Наличие артериальной гипертензии у пациентов вызывает ремоделирование сосудов всех типов уже в зрелом периоде жизни, увеличивая при этом интегральный биологический возраст больного [35]. При старении

и развитии гипертонии эндотелий, сосудистая стенка и адвентиция претерпевают функциональные и структурные изменения. Эндотелиальная функция КС в этом случае нарушена, а сосудистая стенка утолщена. Внеклеточный матрикс адвентиции подвергается ремоделированию с повышенным отложением коллагена, уменьшением содержания эластина и увеличением числа воспалительных клеток. Эти процессы способствуют сосудистому фиброзу и увеличению жесткости сосудов [36].

Изучение объема артериальных и венозных сосудов коркового и мозгового вещества почек позволило выявить морфологические изменения при старении, которые характеризуются как нефросклероз [37]. Отметим, что среди признаков сосудистого старения все чаще рассматривают процесс активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как основного источника хронического воспаления и окислительного стресса [38]. Не без основания можно говорить о том, что предшественник семейства эффек-

торных молекул микро-РНК miR-34a связан с сосудистой кальцификацией и ее стимуляцией. Это, в свою очередь, включает вызванную старением трансдифференцировку клеток гладких мышц сосудов, ингибируя при этом пролиферацию клеток и, таким образом, приводя к минерализации артериальной стенки [39]. Следовательно, клетки гладких мышц сосудов играют решающую роль в старении сосудов и образовании аневризмы восходящей грудной аорты. Возникновение аневризмы характеризуется повышением проницаемости сосудистой стенки, приводящей к трансмуральной миграции белков плазмы, которые могут взаимодействовать с клетками гладких мышц сосудов и компонентами внеклеточного матрикса [40].

Результатом патологических процессов в сосудах является увеличение скорости распространения пульсовой волны [41]. Резюмируя имеющиеся данные по проблеме старения КС заметим, что дезадаптация организма играет немаловажную роль в повреждении всех слоев сосудистой стенки. Являясь общебиологическим системным процессом [42], она неминуемо приводит к дисрегуляторным расстройствам сосудистого тонуса, стойкому расширению или сужению КС, и уже на этой почве возникают многочисленные метаболические нарушения в эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках и клетках адвентиции (рис. 1).

Таким образом, при старении КС дисрегуляторные нарушения являются первичными, а затем уже возникают изменения в сосудистой стенке, поскольку вегетативно-сосудистые расстройства могут наблюдаться на ранних этапах постнатального онтогенеза (детей, подростков и лиц юношеского возраста). На более поздних этапах онтогенетического развития (у лиц зрелого, старческого и пожилого возраста) уже возникают необратимые структурные изменения в сосудистой стенке, все больше нарушающие ее работу.

Диагностика, профилактика и коррекция сосудистых расстройств

На основе метода сфигмографии с определением расчетного сосудистого возраста можно проводить скрининговое обследование населения для раннего выявления изменений сосудистой стенки [43].

В рамках концепции “сосудистого возраста” анализируется возможность использования показателей скорости распространения пульсовой волны и центрального аортального давления как маркеров жесткости магистральных артерий эластического типа в зависимости от хронологического возраста [44]. В зависимости от возраста и пола при необходимости можно выявлять продольные движения комплекса интима-медиа общей сонной артерии человека [45]. Так же обосновывается применение транспиналь-

ной микрополяризации для лечения нарушений функционирования мозговых систем, связанных с регуляцией сосудистого тонуса [46]. Доказана возможность использования в качестве кардиоваскулярных маркеров старения таких показателей, как гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка. В связи с этим обоснована необходимость оценки темпа старения сосудов с целью выявления пациентов молодого возраста с высоким риском развития инфаркта миокарда [47].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что электромагнитное излучение миллиметрового диапазона проявляет вазопротекторные свойства. Регулируя экспозицию облучения культуры клеток эндотелия сосудов, можно активировать экспрессию сигнальных молекул, нарушение синтеза которых лежит в основе эндотелиальной дисфункции при старении [48]. Результаты других исследований показали, что мультипотентные мезенхимные стромальные клетки жировой ткани способны стимулировать ангиогенез [49]. Также имеется мнение о том, что медиаторы симпатической нервной системы (адреналин и норадреналин) защищают клетки сосудов от повреждающего действия диоксида азота, образующегося при гипоксии, ишемии, воспалительных и других патологических процессах [50].

Кроме того, установлено, что на поздних этапах постнатального онтогенеза немаловажную роль играет фармакотерапия сосудистых заболеваний. Приводятся данные о положительном воздействии на сосудистую стенку ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в качестве геропротекторов [51]. Показана вазопротективная активность индапамида [52]. Между тем, установление особенностей микроциркуляторных нарушений у больных в восстановительном периоде после ишемического инсульта позволяет рекомендовать препараты, улучшающие приток артериальной крови к тканям, снижающие сосудистый спазм, а также массаж, физиотерапию, рефлексотерапию, лечебную физкультуру [53]. Добавление мелатонина к традиционной терапии метаболического синдрома пациентам с нарушениями сна позволяет улучшить функцию эндотелиальных клеток, снизить жесткость сосудов и нормализовать артериальное давление [54]. Показано также, что комбинированная антигипертензивная терапия антагонистом кальция и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента увеличивает расчетный сосудистый возраст пациентов в среднем на девять лет [55, 56]. Для защиты эндотелия исследуются растительные средства, богатые полифенолами [57, 58].

В нашей работе показано, что включение в реабилитационный комплекс аэробной тренировки, силовой гимнастики и дарсонвализации головы обеспечили приближение частоты сердечных сокращений и артериального давления к уровню показателей здо-

ровых лиц. Известно, что при этом снижается уровень напряжения механизмов адаптации, происходит ослабление симпатических влияний на сердце и сосуды и нормализация тонуса сосудов [59]. Эти данные подтверждаются исследованиями, в которых указывается на улучшение мозгового кровообращения и когнитивных функций под влиянием физических упражнений аэробного характера [60].

Таким образом, можно констатировать, что “сосудистый возраст” является новым показателем здоровья и в конечном итоге — интегральным показателем повреждения внутренних органов (сердца, мозга и почек). А артериальная жесткость сосудистой стенки является наиболее часто используемой мерой старения КС. Известно, что с течением времени наблюдается неуклонное повышение артериальной жесткости со средней скоростью движения крови от 0,2 до 0,7 м/с. Следовательно, артериальная жесткость очень важна для оценки старения сосудов [61].

Заключение

Вывод, который можно сделать, обобщив представленные данные: здоровье человека определяется возрастом его сосудов. К такому мнению в настоящее время приходят специалисты, занимающихся проблемой старения и долголетия. Сегодня на первый план выступают профилактические мероприятия, направленные на предупреждение преждевременного старения КС. Для сохранения активного долголетия человека нужны здоровые сосуды. Однако мы все больше убеждаемся в том, что биосоциальная

природа человека, успехи цивилизации, питание и образ жизни современного человека оказывают негативное воздействие на КС. Сохранить здоровые сосуды и продлить жизнь человека — задача геронтологии и профилактической медицины в будущем.

Одним из направлений такой работы является нормализация взаимоотношений в системе адаптация-дезадаптация-среда обитания. Действительно, в современном мире растет количество стрессовых ситуаций и пограничных состояний психической дезадаптации, а как мы знаем, любое нервно-психическое расстройство непременно сказывается на состоянии тонуса КС. Именно дезадаптивные расстройства нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса являются первопричиной морфологических изменений в сосудистой стенке. Следует подчеркнуть, что явным признаком старения сосудов является утолщение сосудистой стенки и повышение ее жесткости. Истинная гипертрофия КС и их кальцификация развивается вследствие нарушения нейрогуморальной регуляции функций, а уж затем при потере регулирующих влияний на сосуды происходит нарушение метаболизма, их кальцификация, развитие атеросклероза и прогрессивное нарушение функции. В любом случае, как представляется, феномен компенсаторной гипертрофии КС, сопряженной с кальцификацией, должен быть тщательно изучен.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Artemenkov AA. Disadaptive violations of the regulation of functions during aging. *Advances in gerontology*. 2018;31(5):696-706. (In Russ.) Артеменков А.А. Дезадаптивные нарушения регуляции функций при старении. *Успехи геронтологии*. 2018;31(5):696-706.
- Voronina TA. The role of oxidative stress and antioxidants in maladaptation of various origins. *Pharmacy and pharmacology*. 2015;3(5s):8-17. (In Russ.) Воронина Т.А. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при дезадаптации различного генеза. *Фармация и фармакология*. 2015;3(5s):8-17.
- Drapkina OM, Mandzhieva BA. Vascular age. Mechanisms of aging of the vascular wall. *Methods for assessing vascular age. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(5):74-82. (In Russ.) Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(5):74-82. doi:10.15829/1728-8800-2014-5-74-82.
- Suffev RI. Functional tests in the diagnosis of microcirculation disorders and evaluation of the regulatory mechanisms of vascular tone in bronchial asthma. *New science: current state and ways of development*. 2016;6:3:58-62. (In Russ.) Суфиева Р.И. Функциональные пробы в диагностике расстройств микроциркуляции и оценке регуляторных механизмов сосудистого тонуса при бронхиальной астме. *Новая наука: современное состояние и пути развития*. 2016;6:3:58-62.
- Tarasova OS, Gaynullina DK. Rho-kinase as a key participant in the regulation of vascular tone in normal and vascular disorders. *Hypertension*. 2017;23(5):383-94. (In Russ.) Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):383-94. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-383-394.
- Masi S, Colucci R, Duranti E, et al. Aging Modulates the Influence of Arginase on Endothelial Dysfunction in Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(10):2474-83. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311074.
- Gomyranova NV, Metelskaya VA, Tkacheva ON, et al. Study of the relationship of arterial stiffness indicators with biochemical factors of atherothrombosis of streets of different ages. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14 (3):65-9. (In Russ.)
- Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н. и др. Исследование взаимосвязи показателей жесткости артерий с биохимическими факторами атеротромбоза улиц разного возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(3):65-9. doi:10.15829/1728-8800-2015-3-65-69.
- Zalewski PD, Beltrame JF, Wawer AA, et al. Roles for endothelial zinc homeostasis in vascular physiology and coronary artery disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;10:1-15. doi:10.1080/10408398.2018.1495614.
- Kozlovsky VI, Seroukhov OP. Disorders of microcirculation in patients with arterial hypertension. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2008;7(1):5-11. (In Russ.) Козловский В.И., Сероухов О.П. Расстройства микроциркуляции у больных артериальной гипертензией. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2008;7(1):5-11.
- Milyagin VA, Leksina YuN, Milyagina IV. Definition of early remodeling (aging) of blood vessels. *Archive of internal medicine*. 2012;2(4):46-50. (In Russ.) Милиагин В.А., Лексина Ю.Н., Милиагина И.В. Определение раннего ремоделирования (старения) сосудов. *Архив внутренней медицины*. 2012;2(4):46-50.
- Rosenberg AJ, Lane-Cordova AD, Wee SO, et al. Healthy aging and carotid performance: strain measures and β -stiffness index. *Hypertens Res*. 2018;41(9):748-55. doi:10.1038/s41440-018-0065-x.
- Fortier C, Desjardins MP, Agharazii M. Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Measure of Arterial Stiffness Gradient Not Affected by Mean Arterial Pressure. *Pulse (Basel)*. 2018;5(1-4):117-24. doi:10.1159/000480092.
- Huang SC, Liu KC, Wong AMK, et al. Cardiovascular Autonomic Response to Orthostatic Stress Under Hypoxia in Patients with Spinal Cord Injury. *High Alt Med Biol*. 2018;19(2):201-7. doi:10.1089/ham.2017.0154.
- Khaddaj MR, Mathew JC, Kendrick DJ, et al. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(7-8):458-70. doi:10.1080/10408363.2017.1394267.
- Sepúlveda C, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis. *Mech Ageing Dev*. 2017;164:91-9. doi:10.1016/j.mad.2017.04.011.

16. Li JK. Arterial Wall Properties in Men and Women: Hemodynamic Analysis and Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:291-306. doi:10.1007/978-3-319-77932-4-19.
17. West KL, Zuppicchini MD, Turner MP, et al. BOLD hemodynamic response function changes significantly with healthy aging. *Neuroimage*. 2018;188:198-207. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.12.012.
18. De Silva TM, Modrick ML, Dabertrand F, et al. Changes in Cerebral Arteries and Parenchymal Arterioles With Aging: Role of Rho Kinase 2 and Impact of Genetic Background. *Hypertension*. 2018;71(5):921-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10865.
19. Meyer MR, Rosemann T, Barton M, et al. GPER Mediates Functional Endothelial Aging in Renal Arteries. *Pharmacology*. 2017;100(3-4):188-93. doi:10.1159/000478732.
20. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1-19. doi:10.1016/j.vph.2017.05.005.
21. Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vascular aging: the main features and mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):93-100. (In Russ.) Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):93-100.
22. Ostroumova OD, Kochetkov AI. Vascular age in patients with arterial hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2016;3:165. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2016;3:165.
23. Bartstra JW, de Jong PA, Spiering W. Accelerated peripheral vascular aging in pseudoxanthoma elasticum — proof of concept for arterial calcification-induced cardiovascular disease. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(3):1062-4. doi:10.18632/aging.101821.
24. Chu Z, Cheng L, Tong Q. Carotid artery calcification score and its association with cognitive impairment. *Clin Interv Aging*. 2019;14:167-77. doi:10.2147/CIA.S192586.
25. Iwase T, Yoshida M, Hashizume Y, et al. Intracranial vascular calcification with extensive white matter changes in an autopsy case of pseudopseudohypoparathyroidism. *Neuropathology*. 2019;39(1):39-46. doi:10.1111/neup.12518.
26. Gomyranova NV, Metelskaya VA, Tkacheva ON, et al. Biochemical markers of atherogenic disorders in the system of lipoproteins: connection with the biological aging of blood vessels. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2014;4(17):14-9. (In Russ.) Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н. и др. Биохимические маркеры атерогенных нарушений в системе липопротеинов: связь с биологическим старением сосудов. Атеросклероз и дислипидемия. 2014;4(17):14-9.
27. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Strazhesko ID, Akasheva DU. The role of insulin resistance and its correction in the processes of vascular aging. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2013;9(2):163-70. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. Роль инсулинорезистентности и ее коррекции в процессах сосудистого старения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(2):163-70.
28. Medvedev DA, Efimova VP, Safarova AF, Kobaleva JD. Stiffness of the arterial wall as an early marker of cardiovascular complications and modern possibilities of slowing the early aging of blood vessels in diabetes mellitus. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017;26(4):79-81. (In Russ.) Медведев Д.А., Ефимова В.П., Сафарова А.Ф., Кобалева Ж.Д. Жесткость артериальной стенки как ранний маркер сердечно-сосудистых осложнений и современные возможности замедления раннего старения сосудов при сахарном диабете. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(4):79-81.
29. Moreau KL. Intersection between gonadal function and vascular aging in women. *J Appl Physiol* (1985). 2018;125(6):1881-7. doi:10.1152/japplphysiol.00117.2018.
30. Borodovskaya TO. Effect of obstructive sleep apnea associated with obesity on early vascular aging. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2018;4(29):8-14. (In Russ.) Бородавская Т.О. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна, ассоциированного с ожирением, на раннее сосудистое старение. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2018;4(29):8-14.
31. Medvedeva SO, Kolbasnikov SV. Features of emotional and hemodynamic disorders in patients with arterial hypertension and obesity. *Medical alphabet*. 2016;14(277):38-40. (In Russ.) Медведева С.О., Колбасников С.В. Особенности эмоциональных и гемодинамических расстройств у больных артериальной гипертензией с ожирением. Медицинский алфавит. 2016;14(277):38-40.
32. Ulubieva EA, Avtandilov AG, Gabitova NK, Cheldiev KV. Morphofunctional changes in arteries depending on age and smoking in men and women. *Bulletin of new medical technologies. Electronic journal*. 2017;4(136):50. (In Russ.) Улубиева Е.А., Автандилов А.Г., Габитова Н.Х., Чельдиев К.В. Морфофункциональные изменения артерий в зависимости от возраста и курения у мужчин и женщин. Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2017;4(136):50.
33. Zaletel LZ, Popit M, Zaletel M. Is Carotid Stiffness a Possible Surrogate for Stroke in Long-term Survivors of Childhood Cancer after Neck Radiotherapy? *Radiol Oncol*. 2018;52(2):136-42. doi:10.2478/raon-2018-0006.
34. Plekhanova OS, Parfenova EV, Tkachuk VA. Mechanisms of remodeling of arteries after their damage. *Cardiology*. 2015;55(7):63-77. (In Russ.) Плеханова О.С., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения. Кардиология. 2015;55(7):63-77.
35. Golovanova ED, Milyagin VA, Milyagina IV, et al. Effect of arterial hypertension on age-dependent remodeling of elastic, muscular and mixed vessels. *Clinical gerontology*. 2007;13(6):10-6. (In Russ.) Голованова Е.Д., Мильягин В.А., Мильягина И.В. и др. Влияние артериальной гипертензии на возрастзависимое ремоделирование сосудов эластического, мышечного и смешанного типа. Клиническая геронтология. 2007;13(6):10-6.
36. Harvey A, Augusto C, Montezano AC, et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):659-68. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.070.
37. Asfaediyarov FR, Kafarov ES, Trizno MN. Changes in the volume of arterial and venous vessels of the cortical and medulla of the kidney during aging. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2009;5(1):15-6. (In Russ.) Асфедияров Ф.Р., Кафаров Э.С., Тризно М.Н. Изменение объема артериальных и венозных сосудов коркового и мозгового вещества почки в процессе старения. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009;5(1):15-6.
38. Pykhina VS, Strazhesko ID, Agoltsov MV, Tkacheva ON. Renin-angiotensin-aldosterone system and replicative cellular aging: their interaction during vascular aging. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(3):312-6. (In Russ.) Пыхина В.С., Стражеско И.Д., Агольцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(3):312-6.
39. Badi I, Mancinelli L, Polizzotto A, et al. miR-34a Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Downregulating SIRT1 (Sirtuin 1) and Axl (AXL Receptor Tyrosine Kinase). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(9):2079-90. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311298.
40. Michel JB, Jondeau G, Milewicz DM. From genetics to response to injury: vascular smooth muscle cells in aneurysms and dissections of the ascending aorta. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):578-89. doi:10.1093/cvr/cvy006.
41. Chernyak SV, Nechesova TA, Liventseva MM, et al. Early vascular aging syndrome: a scientific hypothesis, or a new strategy of organ protection. *Medical business*. 2014;4(38):45-8. (In Russ.) Черняк С.В., Нечесова Т.А., Ливенцева М.М. и др. синдром раннего старения сосудов: научная гипотеза, или новая стратегия органопroteкции. Лечебное дело. 2014;4(38):45-8.
42. Artemenkov AA. General biological approaches to the systemic organization of borderline states of mental maladjustment. *Scientific Review. Medical sciences*. 2017;5:10-6. (In Russ.) Артеменков А.А. Общепсихологические подходы к системной организации пограничных состояний психической дезадаптации. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017;5:10-6.
43. Gaysenok OV, Medvedev PA, Trifonova SS. The use of the CAVI index in clinical practice: the calculated vascular age as a tool for making decisions about additional examination of patients with cardiovascular diseases. *Cardiology*. 2015;55(7):51-6. (In Russ.) Гайсенюк О.В., Медведев П.А., Трифонова С.С. и др. Применение индекса CAVI в клинической практике: расчетный сосудистый возраст как инструмент для принятия решения о дополнительном обследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2015;55(7):51-6.
44. Sinkevich DA, Protasov KV. The concept of "vascular age" as a new approach to the assessment of cardiovascular risk. *Siberian Medical Journal*. 2011;105(6):9-13. (In Russ.) Синкевич Д.А., Протасов К.В. Концепция "сосудистого возраста" как новый подход к оценке сердечно-сосудистого риска. Сибирский медицинский журнал. 2011;105(6):9-13.
45. Cinthio M, Albinsson J, Erlöv T, et al. Longitudinal Movement of the Common Carotid Artery Wall: New Information on Cardiovascular Aging. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(11):2283-95. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.06.001.
46. Sirbiladze GK, Suslova GA, Pinchuk DY, Sirbiladze TK. The possibility of using transspinal microproliferation for the correction of cerebral blood circulation. *Pediatrician*. 8(6):50-5. (In Russ.) Сирбиладзе Г.К., Суслова Г.А., Пинчук Д.Ю., Сирбиладзе Т.К. Возможность применения транспинальной микрополяризации для коррекции церебрального кровообращения. Педиатр. 8(6):50-5.
47. Nazarenko GI, Anokhin VN, Kuznetsov EA, et al. Cardiovascular markers of aging, their importance in ischemic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;10(4):47-52. (In Russ.) Назаренко Г.И., Анохин В.Н., Кузнецов Е.А. и др. Кардиоваскулярные маркеры старения, их значение при ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2005;10(4):47-52.
48. Molodtsova ID, Medvedev DS, Linkova NS. The influence of electromagnetic radiation of the millimeter range on the expression of signaling molecules in cell culture of the vascular endothelium during aging. *Clinical gerontology*. 2015;21(1-2):33-7. (In Russ.) Молодцова И.Д., Медведев Д.С., Линькова Н.С. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию сигнальных молекул в культуре клеток сосудистого эндотелия при старении. Клиническая геронтология. 2015;21(1-2):33-7.
49. Efimenko DY, Dzhoysashvili NA, Kalinina NI, et al. Changes in the angiogenic properties of MMSC adipose tissue with age in patients with coronary heart disease. *Cell transplantation and tissue engineering*. 2012;7(4):73-82. (In Russ.) Ефименко Д.Ю., Джояшвили Н.А., Калинина Н.И. и др. Изменение ангиогенных свойств ММСЖ жировой ткани с возрастом у больных ишемической болезнью сердца. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012;7(4):73-82.

50. Reutov VP, Chertok VM, Shvaley VN. The sympathetic division of the autonomic nervous system of the blood vessels of the brain and the mediators norepinephrine and adrenaline protect endothelium and intimal cells from the damaging effects of nitrogen dioxide (NO₂) formed in places of bifurcation of the vessels in violation of the cycles of nitric oxide and superoxide anion radical. Eurasian Scientific Review. 2016;1(6):36-42. (In Russ.) Реутов В.П., Черток В.М., Швалева В.Н. и др. Симпатический отдел вегетативной нервной системы сосудов крови мозга и медиаторы норадреналин и адреналин защищают эндотелий и клетки интимы от повреждающего воздействия диоксида азота (NO₂), образующегося в местах бифуркации сосудов при нарушении циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала. Евразийское научное обозрение. 2016;1(6):36-42.
51. Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and vascular aging. Cardiology. 2013;53(7):78-84. (In Russ.) Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и старение сосудов. Кардиология. 2013;53(7):78-84.
52. Podzolkov VI, Bragina AE. The strategy of using indapamide retard in the prevention of vascular early aging syndrome. Cardiology. 2015;55(11):106-12. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е. Стратегия использования индапамида ретард в профилактике синдрома раннего старения сосудов. Кардиология. 2015;55(11):106-12.
53. Vorobyova NV, Dyakonova EN, Makerova VV, Tychkova NV. Features of microcirculatory disorders in patients in the early and late recovery periods of ischemic stroke. Kuban Scientific Medical Herald. 2018;25(1):67-72. (In Russ.) Воробьева Н.В., Дьяконова Е.Н., Макерова В.В., Тычкова Н.В. Особенности микроциркуляторных нарушений у больных в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(1):67-72.
54. Nedogoda, SV, Smirnova, VO, Barykina, IN, et al. Effect of melatonin therapy on endothelial function, blood pressure and vascular rigidity in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. Arterial hypertension. 2017;23(2):150-9. (In Russ.) Недогода С.В., Смирнова В.О., Барыкина И.Н., и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):150-9. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159.
55. Karpov Yu.A. How to prevent early vascular aging in patients with arterial hypertension? Atmosphere. Cardiology news. 2016;3:2-10. (In Russ.) Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? Атмосфера. Новости кардиологии. 2016;3:2-10
56. Nedogoda SV, Palashkin RV, Ledyayeva AA, et al. Prevention of early vascular aging in obesity during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Dr. Roux 2016;11(128):5-9. (In Russ.) Недогода С.В., Палашкин Р.В., Ледяева А.А., и др. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Доктор Ру. 2016;11(128):5-9.
57. Monsalve B, Concha-Meyer A, Palomo I, et al. Mechanisms of Endothelial Protection by Natural Bioactive Compounds from Fruit and Vegetables. An Acad Bras Cienc. 2017;89(1 Suppl0):615-33. doi:10.1590/0001-3765201720160509.
58. Kim SG, Kim JR, Choi HC. Quercetin-Induced AMP-Activated Protein Kinase Activation Attenuates Vasoconstriction Through LKB1-AMPK Signaling Pathway. J Med Food. 2018;21(2):146-53. doi:10.1089/jmf.2017.4052.
59. Artemenkov A.A. Heart screening and correction of hypertensive neurocirculatory dystonia in adolescents. Ulyanovsk Biomedical Journal. 2018;1:41-8. (In Russ.) Артеменков А.А. Скрининг сердца и коррекция нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу у лиц юношеского возраста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018;1:41-8. doi:10.23648/UMBJ.2018.29.11358.
60. Barnes JN, Corkery AT. Exercise Improves Vascular Function, but does this Translate to the Brain? Brain Plast. 2018;4(1):65-79. doi:10.3233/BPL-180075.
61. Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. Clin Chem. 2019;65(1):108-18. doi:10.1373/clinchem.2018.287623.