

DOI 31718/2077–1096.24.3.243

УДК 616.1:616.13-007.234:572.7]-071

Полякова Д.О., Ткаченко С.С., Родинський О.Г.

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ТА ЕНДОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА ЕЛАСТИЧНІСТЬ СУДИННОЇ СТІНКИ ТА ПОТЕНЦІЙНІ КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Старіння судинної системи пов'язане з глибокими змінами структурних властивостей артеріальної стінки. Артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і хронічна хвороба нирок є основними детермінантами втрати еластичності та зниження податливості судинної стінки. Жорсткість артерій є ключовим параметром для оцінки еластичності артеріальної стінки і її можна легко оцінити за допомогою неінвазивних методів, таких як швидкість пульсової хвилі. Рання оцінка жорсткості судин є критичною, оскільки її зміна може передувати клінічним проявам серцево-судинного захворювання. З віком стінки артерій стають більш жорсткими, що спричиняє збільшення систолічного артеріального тиску, а також підвищення ризику розвитку серцево-судинних подій, таких як інсульт, інфаркт міокарда або серцева недостатність. Поступове зниження еластичності судин супроводжується ремоделюванням їхньої структури, збільшенням колагенових волокон і зменшенням кількості еластину, що посилює проблему. До того ж, механічний стрес на судинну стінку, який зростає з віком, погіршує її стан, провокуючи утворення атеросклеротичних бляшок. Артеріальна жорсткість, як важливий біомаркер старіння судин, також є індикатором підвищеного серцево-судинного ризику, незалежно від інших чинників, таких як тиск крові або наявність супутніх захворювань. Саме тому своєчасна діагностика жорсткості артерій може допомогти запобігти серйозним ускладненням і скоригувати лікування для пацієнтів з групи ризику. Важливими є також заходи з профілактики, зокрема здоровий спосіб життя, фізична активність і контроль за основними захворюваннями, що сприяють прискоренню процесів старіння судин. Крім того, вплив ендогенних і екзогенних факторів, таких як харчування, наявність хронічних захворювань, шкідливі звички (зокрема, паління), сприяють прискоренню цих процесів. Інноваційні методи діагностики, такі як магнітно-резонансна томографія або ультразвукове дослідження, дозволяють виявити ці зміни на ранніх стадіях і відповідно адаптувати лікування.

Ключові слова: жорсткість артерій, старіння, старіння судин, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, хвороба нирок.

PubMed, Google Scholar.

Вступ

Серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті у світі. Було виявлено кілька факторів ризику, серед яких підвищена жорсткість артерій привертає особливу увагу через її кореляцію з багатьма серцево-судинними кінцевими точками [1]. Дослідження повідомляють про фактори, що впливають на артеріальну жорсткість [2], сприяючи ущільненню стінок артерій. Структура судинної стінки змінюється вздовж судинного дерева: середній шар дрібних артерій містить меншу кількість еластину та еластичних пластинок порівняно з центральними судинами, які мають більшу концентрацію гладеньких м'язових клітин. Завдяки цьому більша еластичність великих артерій дає змогу гасити пульсацію шлуночкового викиду, перетворюючи її на більш рівномірний кровотік у дистальних артеріолах. Цей механізм захищає органи від пульсуючої енергії.

Пропагандивна модель, заснована на гіпотезі в'язкопружності, є однією з найнадійніших для опису й розуміння гемодинаміки кровообігу. Еластичність судин спричиняє утворенню прямої хвилі тиску, яка поширюється по судині. Однак розгалуження та високий опір судинної системи створюють ретроградні хвилі відбиття. Цей механізм є критичним для діастолі та сприяє коронарній перфузії.

Під час систоли ударний об'єм передається

Серцево-судинні захворювання є провідною причиною смертності в усьому світі, і одним із ключових факторів ризику їх розвитку є жорсткість артерій. З віком еластичність судинної стінки зменшується, що призводить до суттєвих порушень у кровообігу та розвитку таких патологій, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і хронічна хвороба нирок. Оцінка жорсткості судин дозволяє вчасно виявляти ризик серцево-судинних захворювань та розробляти ефективні стратегії для їх профілактики та лікування. У статті розглядаються як екзогенні, так і ендогенні фактори, що впливають на еластичність судин, що є надзвичайно важливим для сучасної медицини, враховуючи збільшення тривалості життя та поширеність захворювань, що супроводжуються старінням судин.

Мета

Оцінити вплив екзогенних та ендогенних факторів на еластичність судинної стінки, з метою розробки комплексних профілактичних і лікувальних стратегій, спрямованих на зниження ризику серцево-судинних захворювань, пов'язаних із старінням судин. Особлива увага приділяється механізмам ремоделювання судин та пошуку методів ранньої діагностики змін артеріальної жорсткості для покращення клінічних результатів.

Матеріали та методи

Пошук і відбір літератури для огляду проведений авторами незалежно в базах даних

до периферичних тканин, але частина його втрачається на розтягування стінок аорти та центральних артерій. Таким чином, частина енергії накопичується у стінках судин, які під час діастолі повертають цю енергію, штовхаючи накопичену кров вперед у периферичні тканини та забезпечуючи безперервний кровотік. Ця здатність залежить від жорсткості артерій: втрата еластичності порушує цей механізм, що сприяє пошкодженню мікроциркуляції в органах, особливо в мозку та нирках. Дійсно, жорсткі артерії потребують вищого тиску для розтягування, що спричиняє втрату енергії та переривчастий кровотік, а також надмірний кровотік на дистальному рівні артерій.

У цьому огляді ми підсумовуємо патофізіологічні механізми, що сприяють розвитку артеріальної жорсткості, та стратегії, спрямовані на її зниження.

2. Метод оцінки артеріальної жорсткості

Швидкість пульсової хвилі (PWV) є індикатором жорсткості артерій і визначається як швидкість, з якою пульс артеріального тиску поширюється по судинах. Рівняння Бремвелла-Хілла теоретично пояснює PWV, пов'язуючи артеріальну розтяжність із PWV. У клінічній практиці PWV розраховується як відношення між відстанню між двома точками вимірювання та часом, необхідним для проходження імпульсу між ними. Існує кілька методів оцінки PWV.

Каротидно-стегнова PWV (cf-PWV) є найбільш поширеним методом оцінки артеріальної жорсткості. Сигнали збираються з сонної та стегнової артерій, розташованих поблизу аорти, за допомогою комерційно доступних систем. Дані можна збирати одночасно або послідовно під контролем ЕКГ. Точність вимірювань залежить від оцінки довжини каротидно-стегового шляху, яку можна просто розрахувати, використовуючи 0,8-кратну відстань між точками вимірювання [3]. Хоча cf-PWV є найнадійнішим методом оцінки жорсткості артерій, він не охоплює висхідну аорту та дугу аорти.

Магнітно-резонансна томографія (MPT) є, ймовірно, єдиним методом, що забезпечує точне анатомічне зображення та час проходження пульсової хвилі. Крім того, MPT дозволяє оцінити сегменти аорти, недоступні для cf-PWV [4]. Проте висока вартість, тривалість процедури та обмежена доступність унеможливають широке застосування цього методу.

Плечово-гомільковий PWV (ba-PWV) є альтернативним методом оцінки PWV, що часто використовується в Азії [5]. Цей метод вимірює пульсову хвилю між плечовою та гомільковою артеріями. Відстань між точками вимірювання розраховується за допомогою лінійної регресії, виходячи з маси тіла. Однак велика відстань між двома артеріями та відмінності у структурі судин уздовж шляху спричиняють труднощі у тлумаченні результатів.

Серцево-щиколотковий судинний індекс

(CAVI) базується на індексі артеріальної жорсткості β і був розроблений японськими дослідниками для отримання значень жорсткості, незалежних від тиску. Незважаючи на гарну відтворюваність при різних судинних захворюваннях [6], існують клінічні стани, які обмежують його використання, наприклад, аортальний стеноз, фібриляція передсердь та захворювання периферичних артерій. Крім того, CAVI оцінює як еластичні, так і м'язові артерії, що ускладнює аналіз результатів.

Пульсову хвилю можна оцінити опосередковано за допомогою аналізу відбиття хвилі, кількісно визначеного індексом збільшення (Aix) у сонній або променевої артерії. Aix визначається амплітудою відбитої хвилі, відстанню до місця відбиття та серцевим циклом. Через обмеження Aix для його оцінки також потрібні додаткові параметри (пульсовий тиск і систолічний артеріальний тиск), і він зазвичай оцінюється разом із PWV.

3. Ремоделювання артеріальної стінки під час старіння

3.1. Колаген і еластин

Співвідношення між колагеном і еластином у стінці судин забезпечує оптимальну гнучкість артерій, що досягається балансом між виробництвом і деградацією цих компонентів. Колаген відповідає за жорсткість завдяки своїм твердим властивостям, тоді як еластин надає артеріям гнучкості та здатності до розтягнення.

Старіння судин супроводжується значними змінами у структурі артерій з певними регіональними відмінностями. У центральних артеріях з віком збільшується кількість колагенових волокон, а кількість еластичних волокон та гладких м'язових клітин зменшується. Було виявлено, що тип I колагену є найпоширенішим як до, так і після 50 років у дузі та черевній аорті. З іншого боку, кількість колагену III типу зменшується від дуги до черевної аорти (з 24% до 18%). Кількість гладком'язових клітин у середньому шарі артерій, які синтезують еластин, також зменшується з віком, що призводить до помітного скорочення кількості еластичних волокон. Зменшення еластину також зумовлене підвищеною активністю еластази та зниженням експресії тропоеластину в черевній аорті. Тропоеластин — це розчинний попередник еластину, кількість якого зменшується на 50% кожне десятиліття. Розрив еластичних волокон у середньому шарі артерій (tunica media) призводить до ремоделювання колагену. У поєднанні зі збільшенням кількості протеогліканів колаген стає товстішим і більш лінійним.

Металопротеїнази матриксу, ферменти, які можуть гідролізувати компоненти позаклітинного матриксу, відіграють важливу роль у ремоделюванні судин. Їхня активність регулюється різними факторами, зміни яких можуть призвести до надмірного утворення колагену і зменшення кількості функціонального еластину. Дослідження на тваринах дозволили оцінити склад різних се-

ментів аорти. Грудна частина аорти демонструє стабільну щільність колагену з віком, тоді як у черевній аорті кількість колагену збільшується. Еластин, однак, зменшується як у грудній, так і в черевній аорті. Дослідження на людях є менш численними і часто суперечливими: одні вказують на зменшення колагену [7], інші — на його збільшення з віком [8].

Периферичні артерії, порівняно з центральними, є більш м'якими та жорсткими, однак, менш схильні до процесів старіння судин. Наприклад, жорсткість стенової артерії не змінюється з віком у чоловіків і жінок, проте помітне збільшення жорсткості стенової артерії було зафіксоване у жінок старше 60 років [9]. Сонна артерія, навпаки, менш жорстка і більш гнучка, ніж стенова артерія, і має менший діаметр. Гнучкість сонної артерії та податливість її поперечного перерізу з віком зменшуються. Як і стенова артерія, сонна артерія є жорсткішою, ніж аорта до 50 років, однак після цього віку її жорсткість збільшується менш різко [10]. Ожиріння також відіграє важливу роль у збільшенні жорсткості судин. Дослідження Балтиморського довгострокового дослідження старіння показало, що абдомінальне ожиріння пов'язане з жорсткістю сонно-стенових артерій, що частково пояснюється лептином, але не адипонектином [11].

3.2. Кальцифікація

Очевидним фактором зниження розтяжності артеріальної стінки під час старіння є відкладення кальцію в артеріальній стінці [12]. Хоча механізм, чому старіння супроводжується посиленою кальцифікацією судинної стінки, залишається недостатньо зрозумілим, було висунуто гіпотезу, що запалення та окислювальний стрес можуть відігравати певну роль, оскільки обидва процеси активізуються під час старіння. Дійсно, ці процеси стимулюють кальцифікацію судин і знижують рівень мітофагії та аутофагії. Тяжкість кальцифікації варіюється залежно від типу артерії, а наявність супутніх захворювань може посилювати процес кальцифікації. Щодо впливу статі, одне дослідження виявило, що існують статеві відмінності в серцево-судинному ризику для різних артерій. Кальцифікація екстракраніальних та інтракраніальних сонних артерій є більш вираженою у жінок з артеріальною гіпертензією, тоді як у чоловіків найсильніший зв'язок між гіпертензією та кальцифікацією був виявлений у вертебробазиліарних артеріях [13]. Дослідження, проведене в Роттердамі, також показало, що хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) відіграє важливу роль як фактор ризику розвитку кальцифікації в різних ділянках (коронарна артерія, дуга аорти, екстра- та інтракраніальні сонні артерії) [14].

3.3. Ендотеліальна дисфункція та потовщення інтими-медіа

Останні дані свідчать про те, що аутофагія знижена в ендотелії старіючих людей і може відігравати певну роль у розвитку ендотеліальної

дисфункції [15]. Потовщення шару оболонки інтими-медіа є маркером субклінічного атеросклерозу. Для великих артерій характерне збільшення товщини інтими-медіа на 15–40%. Середня оболонка на рівні аорти суттєво не змінюється зі старінням, тоді як внутрішня оболонка демонструє потовщення, що сприяє збільшенню діаметра стінки аорти. Атеросклероз характеризується наявністю ураження судин, що викликає міграцію гладком'язових клітин з оболонки в інтиму. Наявність потовщеної оболонки інтими призводить до зниження її еластичності. Товщина інтими-медіа на рівні сонної артерії демонструє вікову динаміку підвищення показників: від 0,02 мм/декаду у віці 50 років до 0,05 мм/декаду у віці 80 років. Крім того, показники вищі у чоловіків, ніж у жінок [16].

3.4. Генетичні детермінанти

Дослідження, зосереджені на спадковості жорсткості артерій, виявили, що гени пояснюють 23–50% варіабельності жорсткості артерій і діють незалежно від традиційних серцево-судинних факторів ризику. Однак для більшості з них механізм, що лежить в основі, не був повністю з'ясований на молекулярному рівні.

Ген CUL3 кодує куллін-3, який є білком, що належить до родини куллінів і є компонентом убіквітин-лігазного комплексу куллін-кільце E3. Мутації гена CUL3 можуть викликати псевдогіпоальдостеронізм типу 2, який характеризується гіпертензією, гіперкаліємією та підвищеною жорсткістю артерій. Зменшення деградації субстрату кулліну-3 RhoA, що є вторинним по відношенню до мутацій кулліну-3, викликає посилення сигналізації RhoA/ROCK. Додатковим запропонованим механізмом є знижена експресія субодиниць розчинної гуанілілциклази (sGC α 1 і sGC β 1), що призводить до порушення продукції та активності цГМФ [17].

Дослідження GWAS виявило варіанти в чотирьох локусах, що корелюють з індексом артеріальної жорсткості [18]: TEX41, FOXO1, MRV11 і C1orf21. Перший локус також асоціюється з ішемічною хворобою серця. Ген FOXO1, розташований у класі O сімейства факторів транскрипції forkhead, регулює міндин, який відіграє роль у проліферації гладких клітин судин. Локус MRV11 кодує білок MRV11/IRAG, який бере участь у скоротливості гладкої мускулатури. Функція C1orf21 наразі невідома. Інше дослідження повідомило про асоціацію між експресією гена адреномедуліну та індексами артеріальної жорсткості (індекс відображення та індекс жорсткості) [19]. Адреномедулін є циркулюючим вазоактивним білком, і зареєстрована кореляція може пояснити його роль у модуляції ендотелію судин.

Мета-аналіз загальногеномних асоціаційних даних дев'яти спільнотних когорт повідомив про загальну генетичну варіацію в локусі гена BCL11B [20], яка вже була пов'язана з гіпертрофією лівого шлуночка. Ген BCL11B кодує фактор транскрипції COUP-TF, який модулює шлях ангі-

опоетину-1 і фактора росту ендотелію судин. BCL11B також може регулювати виробництво Т-клітин, оскільки його специфічна делеція викликає збільшення прозапальних Т-клітин, які потенційно можуть сприяти запаленню, фіброзу та затвердінню [21].

4. Клінічний фактор ризику артеріальної жорсткості

Зміцнення артеріальної стінки є фізіологічним процесом, тісно пов'язаним зі старінням. Наразі було задокументовано кілька факторів ризику [22].

4.1. Гіпертонія

Артеріальна гіпертензія має високу частоту в загальній популяції та глибоко пов'язана з жорсткістю артерій. Хоча патофізіологія не зовсім ясна, зв'язок між артеріальною жорсткістю та гіпертензією має різні причини. Мінералкортикоїдний рецептор експресується в ендотеліальних клітинах, міоцитах та інших специфічних клітинах, де він безпосередньо регулює транскрипцію судинного гена та м'язових гладких клітин судин [23]. Експресія мінералкортикоїдного рецептора збільшується з віком, і його активація сприяє розвитку серцево-судинних захворювань. Дійсно, це може сприяти серцевому фіброзу, гіпертрофії та збільшенню жорсткості артерій. Специфічне лікування антагоністами мінералкортикоїдних рецепторів, здається, покращує ці ефекти, що продемонстровано зниженням специфічних циркулюючих біомаркерів [24].

Інше дослідження показало, що трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) відіграє ключову роль у серцево-судинних захворюваннях. Дійсно, Podzolkov et al. повідомили про підвищену концентрацію TGF- $\beta 1$ у пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією та продемонстрували позитивний зв'язок із жорсткістю артерій [23]. Rho/Rho-асоційовані кінази 1 і 2 (ROCK1 і ROCK2) модулюють TGF- $\beta 1$ і регулюють скорочення клітин і ремоделювання судин. Зокрема, ROCK1 і ROCK2 опосередковують вікову жорсткість аорти у мишей і, отже, можуть бути терапевтичними мішенню для запобігання підвищеній жорсткості артерій.

Попередні звіти свідчать про те, що підвищений пульсовий тиск прискорює деградацію еластину через збільшення пульсуючого стресу стінки [25]. Це означає, що гіпертонія прискорює старіння артеріальної стінки, збільшуючи жорсткість. Однак інші дослідження чітко показують, що наявність підвищених рівнів артеріальної жорсткості пов'язана з підвищеним ризиком виникнення артеріальної гіпертензії у пацієнтів з нормальним тиском [26]. Хоча точний причинно-наслідковий зв'язок ще потрібно з'ясувати, можна висувати різні гіпотези. Гіпертонія може спричинити збільшення артеріальної жорсткості, викликаючи пошкодження судин і розрив еластину. Навпаки, жорсткість артерій збільшує пульсовий тиск, що пов'язано з підвищенням систолічного артеріального тиску. Кілька доказів свідчать про

те, що артеріальна жорсткість лінійно зростає як у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском, так і у гіпертоніків [27] з подібним нахилом кривої. Центральну роль відіграє систолічний артеріальний тиск. Було продемонстровано, що у літніх пацієнтів систолічний артеріальний тиск підвищується разом із артеріальною жорсткістю, незалежно від діастолічного артеріального тиску. Лонгітудні дослідження дозволили створити специфічні траєкторії АТ у молодих осіб після 30 років спостереження [28]. Автори продемонстрували, що баPWV був пов'язаний із систолічним і діастолічним артеріальним тиском у суб'єктів, у яких розвивається швидке підвищення артеріального тиску, але <125 мм рт. ст.

4.2. Цукровий діабет

Вплив неправильного контролю глікемії на жорсткість артерій добре відомий і є багатофакторним. Кінцеві продукти розширеної глікації (AGE) є високоокислювальними продуктами неферментативних реакцій між відновлюючим цукром і біологічними білками (наприклад, колагеном) або ліпідами. Вони в основному походять від ендогенного виробництва, але їх також багато в певній їжі. AGE взаємодіє зі специфічними рецепторами (RAGE), які експресуються в клітинах гладких м'язів, ендотеліальних клітинах і епітеліальних клітинах, і викликає перехресне зшивання колагенових волокон. Це, у свою чергу, викликає збільшення колагену в артеріальній стінці через підвищену стійкість до його ферментативного протеолізу. Розчинна ізоформа RAGE (sRAGE) циркулює в крові та зв'язується з AGE, щоб уникнути взаємодії між AGE та RAGE, таким чином, захищаючи ендотелій від вищезгаданих ефектів. Важливість sRAGE була задокументована дослідженнями на тваринах і людях. Миші, які отримували sRAGE, демонстрували пригнічення прискореного діабетичного атеросклерозу [29]. У людей зі зниженим рівнем sRAGE виявлено підвищений ризик коронаропатії та атеросклерозу, незалежно від діабету. Таким чином, вплив AGE/RAGE на жорсткість артерій чітко пов'язаний. Рівень AGE суттєво і позитивно корелює з жорсткістю аорти [30]. Крім того, також було продемонстровано, що знижені рівні циркулюючого sRAGE незалежно збільшують ризик жорсткості аорти [31]. Про клінічні наслідки шкідливого впливу діабету на зміцнення артерій повідомили Markus та ін., які проаналізували понад 1000 осіб у двох незалежних когортних дослідженнях [32]. Автори продемонстрували, що підвищення рівня глюкози натще на 1 ммоль/л асоціювалося зі збільшенням індексу жорсткості артерій на 0,12 мм рт. ст./м²/7/мл.

4.3. Атеросклероз

Зв'язок між атеросклерозом і жорсткістю артерій до кінця нез'ясований. Хоча багато досліджень показали, що посилення жорсткості аорти збільшується з навантаженням бляшок, слід зазначити, що обидва стани зазвичай зустрічаються

ся під час старіння, а підвищена жорсткість артерій може бути виявлена за відсутності атеросклерозу. Гіперхолестеринемія, очевидно, є ключовим фактором, який бере участь у зміцненні атеросклеротичних артерій. Було припущено, що підвищена артеріальна жорсткість, виявлена у пацієнтів з гіперхолестеринемією, має три основні причини: по-перше, у пацієнтів з дисліпідемією спостерігається підвищений рівень вивільнення мікрочастинок і зменшена кількість ендотеліальних клітин-попередників [33]. Крім того, кальцифікація в атеросклеротичній бляшці може відігравати важливу роль, як продемонстрували Seseļa та ін., які повідомили, що артеріальна жорсткість в основному пов'язана зі схильністю бляшок до кальцифікації [34]. Клінічні дані опитувальних досліджень показали, що артеріальна жорсткість, оцінена як саPWV і на загальній сонній артерії, була сильно пов'язана з атеросклерозом на різних ділянках (сонна артерія та аорта) [35].

4.4. Хронічна хвороба нирок

Про перехресний зв'язок між нирками та серцем відомо десятиліттями і функціональні аномалії одного відображаються на іншому. Зменшення жорсткості аорти спричиняє втрату буферизації систолічного об'єму, що може пошкодити судинну систему нирки та її функцію. Пацієнти з хронічною хворобою нирок схильні до кальцифікації судин. Кальцій, як правило, відкладається в середній оболонці судин, при цьому центральну роль відіграє зниження ниркової екскреції фосфатів. Дійсно, гіперфосфатемія сприяє активації Toll-подібних рецепторів 4 і NF- κ B у судинних гладком'язових клітинах, які беруть участь у розвитку атеросклеротичних уражень. Додатковий ефект гіперфосфатемії (активація прозапальних молекул, збільшення продукції активних форм кисню) також викликав мітохондріальну дисфункцію. Зменшення виведення сечової кислоти відіграє додаткову роль у розвитку жорсткості артерій. Дійсно, це знижує синтез оксиду азоту та проліферацію гладком'язових клітин судин. Крім того, він збільшує вироблення ангіотензину II, що сприяє жорсткості артерій. Хронічна хвороба нирок також спричиняє прогресуюче накопичення AGE через збільшення їх виробництва та зниження їх виведення. Роль AGE на жорсткість артерій обговорювалася вище. Нарешті, чітко задокументовано роль ендотеліну 1 як у ниркових, так і в серцево-судинних захворюваннях. Окрім потужної вазоконстрикторної активності, ендотелін 1 діє на специфічні рецептори (ETA та ETB) і викликає ендотеліальну дисфункцію, кальцифікацію, запалення та вазоконстрикцію [36].

Хронічна хвороба нирок також може порушити перехресне зв'язування колагену та ремоделювання матриксу. У цьому контексті нещодавно Sharma та ін. запропонували лізилоксидазу як кофактор для розвитку підвищеної жорсткості артерій у мишей із раннім порушенням функції

нирок [37]. Автори продемонстрували, що у мишей, які отримували інгібітори лізилоксидаз, спостерігалось зниження рівня зшитого колагену та PWV порівняно з лікуванням транспортним засобом. Дослідження на людях показали клінічні наслідки жорсткості артерій на хронічне захворювання нирок. Результати Роттердамського дослідження показали, що збільшення оціненої швидкості клубочкової фільтрації було пов'язане з нижчим PWV. Автори також продемонстрували, що середні значення PWV зросли разом із квартилем швидкості клубочкової фільтрації [38].

5. Екзогенні та ендогенні фактори ризику

Жорсткість артерій пов'язана з різними поведінковими факторами ризику, деякі з яких тісно пов'язані, тоді як для інших зв'язок менш чіткий через проблеми, пов'язані з їх кількісним визначенням.

5.1. Куріння

Дим є одним із найважливіших факторів ризику серцево-судинних захворювань. Дослідження показали, що куріння є сильним фактором ризику збільшення артеріальної жорсткості [39] і безпосередньо пов'язане з кількістю вкурених сигарет. Шкідливий вплив куріння більший у поєднанні з іншими факторами ризику, такими як дисліпідемія, запалення та артеріальна кальцифікація. Крім того, пошкодження, спричинене димом, можна частково усунути лише після 10 років відмови від куріння.

5.2. Алкоголь

Вплив алкоголю на жорсткість артерій є комплексним. Дійсно, було продемонстровано, що хронічні низькі дози алкоголю можуть зменшити артеріальну жорсткість і, ймовірно, зменшити окислювальний стрес, сприяти підвищенню ЛПВЩ і зменшити резистентність до інсуліну. Цей ефект не залежить від віку, і було також продемонстровано, що невелика кількість алкоголю також може різко знизити PWV шляхом збільшення оксиду азоту. З іншого боку, ті, хто вживає помірні та важкі алкогольні напої, мають підвищену жорсткість артерій, незалежно від віку, статі та менопаузального статусу [40].

5.3. Фізична активність

Сприятливий ефект фізичної активності загальноновизнаний і не обмежується жорсткістю артерій. Дослідження показали, що фізична активність може знизити PWV в деяких випадках і зменшити фізіологічне вікове збільшення в інших [41]. Регулярні тренування (понад 20 хвилин аеробних вправ принаймні 3 рази на тиждень) покращують артеріальну жорсткість, ймовірно, завдяки змінам напруги артеріальної стінки та вазодилатації, опосередкованій оксидом азоту.

6. Підвищена артеріальна жорсткість і клінічний результат

6.1. Миготлива аритмія

Фібриляція передсердь є однією з найпоширеніших аритмій у загальній популяції, і її частота різко зростає з віком. Кілька досліджень показали, що підвищена жорсткість артерій підвищує

ризик фібриляції передсердь [42]. Хоча точна патофізіологія досі невідома, висунута гіпотеза про центральну роль пульсового тиску. Дійсно, підвищений пульсовий тиск, який сприяє збільшенню жорсткості артерій, може призвести до розширення лівого передсердя, таким чином сприяючи розвитку фібриляції передсердь. Дослідження показали, що пацієнти з фібриляцією передсердь, без будь-яких інших серцево-судинних факторів ризику, мають вищу жорсткість артерій. Це свідчить про те, що модифікація артеріальної стінки може бути причетна до виникнення цієї аритмії. Аналіз трьох популяційних когортних досліджень підтвердив, що більша жорсткість артерій разом із більшою товщиною інтими та медіа та наявністю бляшок на рівні сонної артерії пов'язані з більшою частотою фібриляції передсердь [43].

6.2. Інсульт

Інсульт є другою основною причиною смерті та пов'язаний із втратою працездатності. Дослідження показали, що підвищена жорсткість артерій пов'язана з початком гострого інсульту, навіть летального [44], незалежно від інших серцево-судинних факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія та дисліпідемія. Цікаво, що cf-PWV, оцінений через 1 тиждень після гострого інсульту, асоціювався з гіршим функціональним результатом. Точний механізм поза цим зв'язком досі не з'ясований, але нещодавні докази того, що захворювання дрібних судин головного мозку пов'язане з артеріальною жорсткістю, можуть припустити, що судинна жорсткість і гострий інсульт можуть мати той самий патофізіологічний механізм. Недавній мета-аналіз даних окремих учасників посилив цю концепцію. Дослідження включало понад 22 000 суб'єктів і показало, що ригідність сонної артерії пов'язана з випадком інсульту (HR 1,18%) [45]. Цікаво, що асоціація була незалежною від серцево-судинних факторів ризику та жорсткості аорти.

6.3. Зниження когнітивних функцій

Зниження когнітивних функцій стало серйозною проблемою для здоров'я через збільшення тривалості життя в усьому світі. На даний момент визначено кілька факторів ризику її розвитку. Жорсткість артерій набула головної ролі як фактор, що сприяє деменції [46]. Зв'язок між жорсткістю артерій і когнітивними порушеннями повністю не з'ясований, але центральна гемодинаміка відіграє ключову роль. Дійсно, підвищена артеріальна жорсткість викликає надмірну пульсуючу енергію в мікросудинному руслі мозку через недостатнє демпфування хвилі потоку, таким чином, сприяючи виникненню мікрокровотеч. Дослідження на мишачих моделях також показали, що короткочасна фармакологічна індукція артеріальної жорсткості не викликає додаткових ефектів на мишачих моделях хвороби Альцгеймера, що свідчить про патогенетичну роль тривалої артеріальної жорсткості [47].

Висновки та перспективи подальших досліджень

Жорсткість артерій - це фізіологічний процес, тісно пов'язаний зі старінням, який характеризується втратою еластичності та податливості артеріальних стінок. Це може призвести до серйозних серцево-судинних захворювань, таких як інсульт, інфаркт та аневризма. Визначено наступні фактори ризику, що сприяють розвитку жорсткості артерій: гіпертонія, цукровий діабет, старіння, генетика, куріння, ожиріння, хронічне запалення та високий рівень холестерину. Розуміння цих факторів є важливим для розробки нових стратегій профілактики та лікування серцево-судинних захворювань.

Особистий внесок авторів

Полякова Д.О. – а) концепція та дизайн; б) адміністративна підтримка г) збір та узагальнення даних;

Ткаченко С.С. – а) концепція та дизайн; підтримка г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; е) написання рукопису;

Родинський О.Г. – д) аналіз та інтерпретація результатів; е) написання рукопису; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису;

Конфлікт інтересів

Авторський колектив запевняє що немає конфлікту інтересів.

References

1. Limpijankit T, Vathesatogkit P, Matchariyakul D, Yingchoncharoen T, Siriyotha S, Thakkinian A, et al. Cardio-ankle vascular index as a predictor of major adverse cardiovascular events in patients with metabolic syndrome. *Clin Cardiol.* 2021 Nov;44(11):1628-1635. doi: 10.1002/clc.23735.
2. Sun J, Zhang Z, Fei Y, Gao Y, Li Z, Gao S, et al. Determinants of arterial elastic function in middle-aged and elderly individuals: a cross-sectional population-based study in a low-income population in China. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Feb 9;10:1037227. doi: 10.3389/fcvm.2023.1037227.
3. Vatner SF, Zhang J, Vyzas C, Mishra K, Graham RM, Vatner DE. Vascular stiffness in aging and disease. *Front Physiol.* 2021 Dec 7;12:762437. doi: 10.3389/fphys.2021.762437.
4. Fritze O, Romero B, Schleicher M, Jacob MP, Oh DY, Starcher B, et al. Age-related changes in human aortic elastic tissue. *J Vasc Res.* 2012;49(1):77-86. doi: 10.1159/000331278.
5. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age-related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol.* 2001 Feb;54(2):139-45. doi: 10.1136/jcp.54.2.139.
6. Babici D, Kudej RK, McNulty T, Zhang J, Oydanich M, Berkman T, et al. Mechanisms of increased vascular stiffness down the aortic tree in aging premenopausal female monkeys. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020 Jul 1;319(1):H222-H234. doi: 10.1152/ajpheart.00153.2020.
7. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. Noninvasive investigations of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb.* 1993 Jan;13(1):90-7. doi: 10.1161/01.atv.13.1.90.
8. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004 Jun;43(6):1239-45. doi: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa.
9. Pescatore LA, Gamarra LF, Liberman M. Multilevel mechanisms of vascular calcification in aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Jul;39(7):1307-1316. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311576.
10. van der Toorn JE, Rueda-Ochoa OL, van der Schaft N, Vernooij MW, Ikram MA, Bos D, et al. Arterial calcification at multiple sites: sex-dependent cardiovascular risk profiles and mortality risk - The

- Rotterdam Study. BMC Med. 2020 Sep 24;18(1):263. doi: 10.1186/s12916-020-01722-7.
11. Lahousse L, Bos D, Wijnant SRA, Kavousi M, Stricker BH, van der Lugt A, et al. Atherosclerotic calcification in major vessel beds in chronic obstructive pulmonary disease: The Rotterdam Study. Atherosclerosis. 2019 Dec;291:107-113. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.
12. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of vascular dysfunction with aging and their role in age-related diseases. Circ Res. 2018 Sep 14;123(7):825-848. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
13. Lorenz MW, Gao L, Ziegelbauer K, Norata GD, Empana JP, Schmidtman I, et al. Correction: Predictive value of carotid intima-media thickness and its progression for cardiovascular events in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. PLoS One. 2018 Sep 20;13(9):e0204633. doi: 10.1371/journal.pone.0204633.
14. Lacombe P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of arterial stiffening: from mechanotransduction to epigenetics. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020 May;40(5):1055-1062. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313129.
15. van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease. Circ Res. 2018 Feb 2;122(3):433-443. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086.
16. Beygui F, Wild PS, Zeller T, Germain M, Castagné R, Lackner KJ, et al. Adrenomedullin and arterial stiffness: an integrative approach combining monocyte ADM expression, plasma MR-Pro-ADM, and genome-wide association studies. Circ Cardiovasc Genet. 2014 Oct;7(5):634-41. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000456.
17. Yucel C, Demir S, Demir M, Tufenk M, Nas K, Molnar F, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension. Bratisl Lek Listy. 2015;116(12):714-8. doi: 10.4149/blil_2015_140.
18. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. J Exp Med. 2007 Oct 1;204(10):2449-60. doi: 10.1084/jem.20070657.
19. Cecelja M, Ruijsink B, Puyol-Antón E, Li Y, Godwin H, King AP, et al. Aortic distensibility measured with automated magnetic resonance imaging analysis predicts adverse cardiovascular events in UK Biobank. J Am Heart Assoc. 2022 Dec 6;11(23):e026361. doi: 10.1161/JAHA.122.026361.
20. Kim HL, Joh HS, Lim WH, Seo JB, Kim SH, Zo JH, et al. Monthly changes in pulse wave velocity adjusted for blood pressure predict long-term cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J J Hypertens. 2023 Mar 1;41(3):437-442. doi: 10.1097/HJH.0000000000003354.
21. Giudici A, Khir AW, Reesink KD, Delhaas T, Spronck B. Five years of cardio-ankle vascular index (CAVI) and CAVI0: How close are we to a pressure-independent index of arterial stiffness? J Hypertens. 2021 Nov 1;39(11):2128-2138. doi: 10.1097/HJH.0000000000002928.
22. Scuteri A, Morrell CH, Fegatelli DA, Fiorillo E, Delitala A, Orru' M, et al. Arterial stiffness and multiple organ damage: A longitudinal study in the population. Aging Clin Exp Res. 2020 May;32(5):781-788. doi: 10.1007/s40520-019-01260-0.
23. Kim SK, McCurley AT, DuPont JJ, Aronovitz M, Moss ME, Stillman IE, et al. Smooth muscle cell mineralocorticoid receptors as mediators of cardiovascular stiffness with aging. Hypertension. 2018 Apr;71(4):609-621. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10437.
24. Podzolkov VI, Nebieridze NN, Safronova TA. Transforming growth factor beta1, arterial stiffness, and vascular age in patients with uncontrolled arterial hypertension. Heart Lung Circ. 2021 Nov;30(11):1769-1777. doi: 10.1016/j.hlc.2021.06.524.
25. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness, definitions and reference values. Am J Hypertens. 2002 May;15(5):426-44. doi: 10.1016/s0895-7061(01)02319-6.
26. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. Hypertension. 1999 Aug;34(2):201-6. doi: 10.1161/01.hyp.34.2.201.
27. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacombe P, et al. Interaction between hypertension and arterial stiffness. Hypertension. 2018 Oct;72(4):796-805. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212.
28. Chu C, Liao YY, He MJ, Ma Q, Zheng WL, Yan Y, et al. Blood pressure trajectories from childhood to adolescence and arterial stiffness in adulthood: A 30-year long-term follow-up study. Front Cardiovasc Med. 2022 Jun 29;9:894426. doi: 10.3389/fcvm.2022.894426.
29. Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran LJ Jr, Chow WS, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation end products. Nat Med. 1998 Sep;4(9):1025-31. doi: 10.1038/1012.
30. Gelžinský J, Mayer O Jr, Seidlerová J, Matefánková M, Mareš Š, Kordíková V, et al. Serum biomarkers, skin autofluorescence and other methods. Which parameter better illustrates the association between advanced glycation end products and arterial stiffness in the general population? Hypertens Res. 2021 May;44(5):518-527. doi: 10.1038/s41440-020-00601-1.
31. Gelžinský J, Mayer O Jr, Seidlerová J, Matefánková M, Mareš Š, Kordíková V, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products independently influences individual age-related increase in arterial stiffness. Hypertens Res. 2020 Feb;43(2):111-120. doi: 10.1038/s41440-019-0347-y.
32. Markus MRP, Rospleszcz S, Iltermann T, Baumeister SE, Schipf S, Siewert-Markus U, et al. Glucose and insulin levels are associated with arterial stiffness and concentric remodeling of the heart. Cardiovasc Diabetol. 2019 Nov 4;18(1):145. doi: 10.1186/s12933-019-0948-4.
33. Aminuddin A, Lazim MRMLM, Hamid AA, Hui CK, Mohd Yunus MH, et al. Association between inflammation and pulse wave velocity in dyslipidemia: An evidence-based review. Mediators Inflamm. 2020 Aug 18;2020:4732987. doi: 10.1155/2020/4732987.
34. Cecelja M, Hussain T, Greil G, Botnar R, Preston R, Moayyeri A, et al. Multimodal imaging of subclinical aortic atherosclerosis: Relationship of aortic stiffness with calcification and plaque in twins. Hypertension. 2013 Mar;61(3):609-14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00024.
35. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: Stroke. 2001 Feb;32(2):454-60. doi: 10.1161/01.str.32.2.454.
36. Dawmay N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2006 Apr;17(4):943-55. doi: 10.1681/ASN.2005121256.
37. Sharma RK, Kamble SH, Krishnan S, Gomes J, To B, Li S, et al. Involvement of lysyl oxidase in the pathogenesis of arterial stiffness in chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2023 Apr 1;324(4):F364-F373. doi: 10.1152/ajprenal.00239.2022.
38. Sedaghat S, Dawkins Arce FG, Verwoert GC, Hofman A, Ikram MA, Franco OH, et al. Association of kidney function with vascular stiffness in older adults: The Rotterdam Study. Age Ageing. 2014 Nov;43(6):827-33. doi: 10.1093/ageing/afu111.
39. Elgeti T, Froehlich M, Wismaier CK, Tzschätzsch H, Hamm B, Miossi I, et al. Impact of smoking on quantitative aortic stiffness measurement using harmonic ultrasound elastography. Sci Rep. 2022;12:17759. doi: 10.1038/s41598-022-22638-7.
40. Yu A, Cooke AB, Scheffler P, Doonan RJ, Daskalopoulou SS. Alcohol exerts a shifted U-shaped effect on central arterial pressure in young adults. J Gen Intern Med. 2021 Oct;36(10):2975-2981. doi: 10.1007/s11606-021-06665-0.
41. Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. Am J Hypertens. 2005 Jan;18(1):137-44. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.07.008.
42. Vio R, Giordani AS, Stefani M, Madine J, Fairbairn T, Themistoclakis S, et al. Arterial stiffness and atrial fibrillation: Shared mechanisms, clinical implications, and therapeutic options. J Hypertens. 2022 Sep 1;40(9):1639-1646. doi: 10.1097/HJH.0000000000003223.
43. Chen LY, Leening MJ, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, et al. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and the risk of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. J Am Heart Assoc. 2016 May 20;5(5):e002907. doi: 10.1161/JAHA.115.002907.
44. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke. 2003 May;34(5):1203-6. doi: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
45. van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S, London GM, Pannier B, Ikram MA, et al. Carotid stiffness is associated with stroke: A systematic review and individual participant data meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2015 Nov 10;66(19):2116-2125. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.888.
46. Cooper LL, O'Donnell A, Beiser AS, Thibault EG, Sanchez JS, Benjamin EJ, et al. Association of aortic stiffness and pressure pulsatility with global beta-amyloid and regional tau load among Framingham Heart Study participants without dementia. JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):710-719. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1261.
47. Hendrickx JO, Calus E, De Deyn PP, Van Dam D, De Meyer GRY. Short-term pharmacological induction of arterial stiffness and hypertension by angiotensin II does not impact learning, memory, and cerebral amyloid burden in two mouse models of Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2022 Mar 1;23(5):2738. doi: 10.3390/ijms23052738.

Summary

THE IMPACT OF EXOGENOUS AND ENDOGENOUS FACTORS ON VASCULAR WALL ELASTICITY AND POTENTIAL CLINICAL EFFECTS (Review Article)

Poliakova D.O., Tkachenko S.S., Rodinsky O.H.

Key words: stiffness of arteries, aging, vascular aging, arterial hypertension, diabetes, kidney disease.

Vascular aging is associated with profound changes in the structural properties of the arterial wall. Arterial hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease are the primary determinants of the loss of elasticity and reduced compliance of the vascular wall. Arterial stiffness is a key parameter for assessing the elasticity of the arterial wall and can be easily evaluated using non-invasive methods such as pulse wave velocity. Early assessment of arterial stiffness is critical, as its changes may precede the clinical manifestations of cardiovascular disease.

With age, arterial walls become stiffer, leading to an increase in systolic blood pressure and an increased risk of cardiovascular events such as stroke, myocardial infarction, or heart failure. The gradual decrease in vascular elasticity is accompanied by remodeling of their structure, an increase in collagen fibers, and a decrease in elastin, which exacerbates the problem. In addition, the mechanical stress on the vascular wall, which increases with age, worsens its condition, provoking the formation of atherosclerotic plaques.

Arterial stiffness, as an important biomarker of vascular aging, is also an indicator of increased cardiovascular risk, independent of other factors such as blood pressure or the presence of comorbidities. Therefore, timely diagnosis of arterial stiffness can help prevent serious complications and adjust treatment for patients at risk. Important are also preventive measures, including a healthy lifestyle, physical activity, and control of the underlying diseases that contribute to the acceleration of vascular aging processes.

Moreover, the influence of endogenous and exogenous factors, such as diet, the presence of chronic diseases, and bad habits (in particular, smoking), contribute to the acceleration of these processes. Innovative diagnostic methods, such as magnetic resonance imaging (MRI) or ultrasound, allow detecting these changes at early stages and, accordingly, adapting treatment.