СТАРЕЕНЕ, АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ И МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА

Ж. Чернева[1], З. Кунева[1], Р. Чернева[2] и Д. Василев[1]

[1]*Клиника по кардиология,*

[2]*Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести", УМБАЛ "Александровска" – София*

AGING, ARTERIAL STIFFNESS AND ASSESSMENT METHODS

Zh. Cherneva[1], Z. Kuneva[1], R. Cherneva[2] and D. Vasilev[1]

[1]*Clinic of Cardiology,*

[2]*Department of Propedeutic of Internal Disease, UMHAT "Aleksandrovska" – Sofia*

Резюме. *Със стареенето разтегливостта на артериите намалява. Най-честите промени са: увеличаване на диаметъра на съда, задебеляване на артериалната стена (ремоделиране) и намаляване на еластичността (втърдяване – stiffening) на големите еластични артерии. Продължителните пулсации в централните артерии водят до отслабване и разрушаване на еластина. Увеличеното натрупване на калций в съдовете и ендотелната дисфункция са също характерни за съдовото стареене. Тези промени водят до повишаване на скоростта на пулсовата вълна, особено в големите еластични артерии, на систолното артериално и пулсово налягане. Промените на съдовете, свързани със стареенето, се ускоряват от придружаващи сърдечно-съдови рискови фактори като артериална хипертония, метаболитен синдром и захарен диабет. Намаляването на еластичността на съдовете с напредването на възрастта е независим рисков фактор за сърдечно-съдовите заболявания – от атеросклерозата до свързаните с нея органни увреждания като коронарна болест, инсулт и сърдечна недостатъчност. Съществуват различни стратегии, особено контролът на артериалното налягане, които показват полза за превенцията, забавянето и преустановяването на съдовото стареене. Целта на този обзор е да се разгледат патофизиологичните механизми на артериалната ригидност, свързана със стареенето, и методите за нейната оценка.*

Ключови думи: *стареене, артериална ригидност, методи за оценка*

Summary. *Arterial walls stiffen with age. The most consistent and well-reported changes are luminal enlargement with wall thickening (remodeling) and a reduction of elastic properties (stiffening) at the level of large elastic arteries. Longstanding arterial pulsation in the central artery causes elastin fiber fatigue and fracture. Increased vascular calcification and endothelial dysfunction are also characteristic of arterial aging. These changes lead to increased pulse wave velocity, especially along central elastic arteries, and increases in systolic blood pressure and pulse pressure. Vascualar aging is accelerated by coexsiting cardiovascular risk factors, such as hypertension, metabolic syndrome and diabetes. Vascular aging is an independent risk factor for cardiovascular disease, from atherosclerosis to target organ damage, including coronary artery disease, stroke and heart failure. Various strategies, especially controlling hypertension, show benefit in preventing, delaying or attenuating vascular aging. The aim of this study is to evaluate the pathophysiological mechanisms of arterial stiffness that is associated with aging and its assessment methods.*

Key words*: aging, arterial stiffness and assessment methods*

Артериална ригидност – същност

Със стареенето разтегливостта на артериите намалява. Най-честите промени са: увеличаване на диаметъра на съда, задебеляване на артериалната стена (ремоделиране) и намаляване на еластичността (втърдяване – stiffening). Този процес се нарича артериосклероза [18] и засяга предимно големите еластични артерии [26].

Структурните промени, свързани с процеса на стареене, са дегенерация на медията и прогресивно намаляване на еластичността

(втърдяване – stiffening). Медията на големите артерии е съставена главно от гладкомускулни клетки, еластични и колагенови фибри, образуващи мускулноеластични листове. Образуването на кръстосани връзки между екстрацелуларния матрикс и гладкомускулните клетки осигурява адекватни механични свойства [21]. Продължителните пулсации в централните артерии имат директен разрушаващ ефект върху структурните матриксни протеини – колагена, еластина, и връзките им с гладкомуксулните клетки. Акумулирането на крайни гликирани продукти също променя физичните качества на компонентите на екстрацелуларния матрикс и води до намаляване на разтегливостта на артериалната стена. За това допринася и натрупването на калций със стареенето, особено след 50-годишна възраст [23].

За разлика от големите артерии периферните мускулни артерии и артериоли не показват значими структурни промени с напредване на възрастта. Нарушените вазомоторни функции водят до задебеляване и нарастване на съотношението интима-медия, което допринася за периферната резистентност [33]. Ендотелната дисфункция, характерна за стареенето на артериите, се дължи на намаляване на антиоксидантните защитни механизми за сметка на повишения оксидативен стрес [31].

Освен промените в екстрацелуларния матрикс, се повишава експресията на адхезионни молекули, което допринася за ригидността на гладкомускулните клетки. Всички останали сърдечно-съдови рискови фактори допълнително допринасят за ускоряване процеса на артериосклероза. Характерните за възрастта структурни промени на артериалната стена допълнително създават порочен кръг на увеличаване на ригидността на съдовата стена. Високото пулсово налягане също ускорява процеса на ремоделиране и увеличава съотношението интима-медия [8].

Патогенеза

Артериалната стена е изградена от: интима, която е съставена от ендотелни клетки; медия – от множество слоеве гладкомускулни клетки, и адвентиция – от фибробласти. Всеки един вид от тези клетки синтезира и секретира определен компонент от екстрацелуларния матрикс. Фибробластите в адвентицията произвеждат по-голямо количество колаген в сравнение с гладкомускулните клетки [25]; ендотелните клетки и фибробластите образуват по-малко еластин в сравнение с гладкомускулните клетки. Ендотелните клетки синтезират колаген, чието количество в сравнение с другите клетки не е установено [25]. В процеса на стареене се наблюдава натрупване на колаген, на крайни гликирани продукти и намаляване на еластина, което обуславя ригидността на артериалната стена [18]. Крайните гликирани продукти (AGEs) са резултат на неспецифична промяна на протеините, синтезирани от ендотелните, гладкомускулните клетки и фибробластите [8].

Колаген. Със стареенето се увеличава количеството на колаген във всички слоеве на артериалната стена: интима, медия и адвентиция [8, 31]. Количеството на колаген тип I е по-голямо в интимата на аортата на възрастни в сравнение с млади индивиди, като се асоциира с експресията на маркер, характерен за гладкомускулните клетки (гладкомускулен алфа-актин) [31]. Понеже гладкомускулните клетки при животните имат миграционни свойства, се предполага, че тези, които са в интимата, произлизат от медията. Ендотелните клетки на интимата синтезират по-голямо количество колаген тип I [7], което потвърждава участието им в характерното за стареенето натрупване на колаген.

Няколко проучвания показват противоречиви резултати по отношение на количествените промени на колагена в медията при процеса на стареене. При животните се установява увеличаване на общото количество колаген в медията за сметка на отделни подгрупи [8]. За разлика от тях, с напредване на възрастта при хората се наблюдава повишен синтез на всички видове колаген [31, 35], което показва, че увеличеното общо количество колаген в медията е специфично за всеки вид.

Фибробластите в адвентицията синтезират по-голямо количество колаген в сравнение с гладкомускулните клетки [25], като значително допринасят за неговото натрупване

с напредване на възрастта. Трансформиращият растежен фактор бета-1 (TGFβ1) стимулира синтеза на миофибробластите и синтеза на колаген тип I при опити с млади животни, за което липсват данни in vivo. Натрупването на колаген в адвентицията е важен патогенетичен механизъм за намаляването на разтегливостта на артериите със стареенето.

Еластин. Еластинът се синтезира от всички видове клетки в артериалната стена, като осигурява нейните еластични свойства. В сравнение с другите клетки, гладкомускулните клетки синтезират най-голямо количество [8]. Със стареенето се намалява синтезът на еластина предимно в медията. Лизил оксидазата (lysyl oxidase – LOX), ключов ензим за узряването на еластина, е с намален синтез [5]. Обратно, количеството на матриксната металопротеиназа 2 (ММП-2) е по-голямо във всички артерии, особено в медията с напредване на възрастта [12]. Намаляването на еластина в медията, характерно за стареенето, се дължи на нарушение в регулацията на ензимите, отговорни за неговото узряване и деградация. За разлика от медията, в адвентицията не се установява разлика в количеството на LOX и ММП-2 [5, 16].

Крайни гликирани продукти (AGEs). С възрастта се натрупват крайни гликирани продукти (AGEs**)**, образувани в резултат на неензимно гликиране на протеините, което съществено допринася за артериалната ригидност. AGEs са неспецифични, свързани с кръстосани връзки протеини във всички слоеве на артериалната стена. Съединения, които разкъсват кръстосаните връзки на AGEs, като Alagebrium, намаляват артериалната ригидност както при хора, така и при животни [8].

Оксидативен стрес. Оксидативният стрес, характеризиращ се с дисбаланс на оксиданти/антиоксиданти, е налице в артериите на стари плъхове [8, 9]. Доказани са и маркери за оксидативния стрес в плазмата, които са независими предиктори за артериална ригидност при хората. Установено е по-голямо количество на p67, компонент на прооскидатния ензим NADPH-оксидаза, и намаляване на антиоксидатния ензим – магнезиев супероксид дисмутаза (MnSOD). Повишеният оксидативен стрес се характеризира с натрупване на колаген, намаляване на еластин и акмулиране на AGEs [8]. При опити с мишки се установява, че приложението на антиоксидант TEMPOL – миметик на супероксид дисмутазата, намалява натрупването на колаген в адвентицията, като артериалната разтегливост при възрастните животни става сравнима с тази при млади [8]. За разлика от колагена, TEMPOL не оказва съществено влияние върху синтеза на еластин в медията и адвентицията. Противоречиви са и резултатите относно връзката на оксидативния стрес с натрупването на AGEs. Необходими са допълнителни проучвания относно точните механизми, чрез които оксидативният стрес допринася за акумулирането на AGEs в интимата, което се наблюдава при стареенето на артериалната стена.

Възпаление. Напредването на възрастта е свързано с активиране на нуклеарен фактор kB (NFkB), който стимулира експресията на проинфламаторни цитокини – IL-1b, IL-6, IFN-γ, TNF-α. При възпалението на артериалната стена се наблюдава повишено количество на макрофаги в адвентицията и заобикалящата мастна тъкан [19]. Въпреки че много проучвания констатират възпаление в артериите със стареенето, не е установено дали неговото инхибиране потиска артериалната ригидност. Някои изследователи демонстрират, че индиректното инхибиране на NFkB подобрява в някаква степен артериалната ригидност. Въпреки това липсват данни относно точните механизми на възпалението, свързани с ремоделирането на екстрацелуларния матрикс.

Физиологични детерминанти на артериалната ригидност

Зависимост от артериалното налягане. Всички показатели за артериална ригидност зависят от приложеното налягане или напрежение. Налице е линейна зависимост напрежение/ригидност, при която последната се увеличава с нарастване на налягането на разтягане, приложено върху съда.

Въведени са различни индекси, при които се отчита влиянието на артериалното налягане, или е приложено ажустиране

на експоненциалната зависимост налягане/индекс на артериална ригидност. Такива са β-индексът и CAVI [4, 17].

Зависимост от сърдечната честота. Проучванията доказват, че независимо от стойностите на артериалното налягане, при вариации на сърдечната честота между 60-100 уд./min скоростта на разпространение на каротидо-феморалната пулсова вълна (cfPWV) варира с около 12%, т.е. за всеки 10 уд./min е налице вариация с около 3% в скоростта на разпространение на пулсовата вълна [4, 17].

Ендотелни фактори. Ендотелната дисфункция, която възниква в процеса на естественото стареене или при хронично персистиращо възпаление, води до изчерпване на азотния окис и допринася за потискане на ендотел-зависимата съдова реактивност. Освен че регулира динамично гладкомускулния тонус чрез ендотел-зависими и независими механизми, азотният окис има отношение и към промяната на структурните компоненти на съдовата стена чрез посттранслационна модификация на цистеиновите остатъци, процес, известен като S-нитрозилиране. Сигналните пътища, медиирани чрез азотния окис, все повече се налагат като важни модулаторни процеси, близки до фосфорилирането, които са от значение за регулацията на рецепторите, каналите и ензимите, както и на функцията и структурата на други белтъци [23, 31].

Възпаление. Увеличаването на съдовата ригидност е резултат от разграждането на еластина от серумната еластаза и матриксните металопротеинази (MMP-2 и MMP-9). Нарастването на скоростта на разпространение на пулсовата вълна се свързва не само с тези ензими, но и с маркери за възпаление, като CRP например. Подобна зависимост е установена при лица с доказано персистиращо възпаление – ревматоиден артрит, системен васкулит, остро системно възпаление. Значима връзка между PWV и CRP е налице и при видимо здрави индивиди. В допълнение, маркерите за възпаление (CRP, IL-6, TNF-α) се асоциират с тези за съдова ригидност, като аортната PWV и индекса на усилване. Независима връзка между PWV и CRP е налице и при пациенти с есенциална хипертония [21].

Автономна нервна система. Ригидността на съдовете се определя основно от структурните им компоненти – еластин и колаген, както и от тонуса на гладкомускулните клетки. Медиаторите, които повлияват гладкомускулния тонус, могат да се разглеждат като средства за регулация на съдовата ригидност и свързаната с това модификация на хемодинамичните показатели. Разпределението на механичния стрес спрямо компонентите на съдовата стена е сложно и зависи от степента на контрахираност на гладкомускулните компоненти. Количеството на гладкомускулните влакна варира между 30 и 75%, съответно в аортата и периферните мускулни артерии. По-голямата част от проучванията отразяват неврологичните и хормоналните механизми на регулация на гладкомускулния тонус по отношение на резистивните артерии. Малко са данните в тази насока, които описват ролята им в регулацията на артериалната ригидност на големите съдове [37].

Предходни проучвания при хора и животни установяват, че и при тях е налице модулация на съдовия тонус от локални фактори, свързани с азотен окис-зависимата ендотелна реактивност. Клиничното значение на това е, че факторите, които регулират гладкомускулния тонус, могат да окажат влияние върху ригидността на големите артерии и по този начин да променят пулсовата хемодинамика и артериално функциониране. Следователно пулсовото налягане се променя чрез промени в артериалния къмплайънс и скоростта на разпространение на отразената пулсова вълна.

Антихипертензивни медикаменти. Медикаментите, които понижават артериалното налягане и/или индиректно подобряват артериалната функция, повлияват благоприятно артериалната ригидност, индиректно, чрез пасивно намаляване на налягането на разтягане. Голям брой проучвания обаче показват, че степента на намаляване на артериалната ригидност невинаги е еквивалентна както между отделните групи лекарства, така и сред представителите на един и същ клас медикаменти.

Проучването Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) показва, че комбинирана-

та терапия амлодипин/периндоприл намалява артерилната ригидност много повече от атенолол/тиазиден диуретик. Бета-блокерите атенолол и небиволол понижават съизмеримо брахиалното артериално налягане, но имат различен ефект по отношение на показателите за артериална ригидност. PWV намалява и за двата медикамента, но само небивололът понижава и индекса на усилване, вероятно поради стимулираното отделяне на азотен окис от ендотела. Нужни са допълнително проучвания, за да се прецени кой клас или коя комбинация от класове са най-ефективни по отношение намаляване на артериалната ригидност. Проучванията в тази насока трябва да са информативни относно съпътстващата терапия, както и да не се допуска промяната им в рамките на проучването.

Оценка на артериалната ригидност

Скоростта на пулсовата вълна (PWV) и индексът на усилване (AI) са два основни неинвазини метода за оценка на артериалната ригидност.

PWV оценява еластичността в определен участък от артерията. Сърдечната контракция води до образуване на пулсова вълна, която пропагира към крайниците. PWV се изчислява като съотношението между разстоянието, изминато от пулсовата вълна, разделено на съответното време. Повишената артериална ригидност е свързана с ускоряване на пулсовата вълна. Това може да бъде измерено във всеки един сегмент между два участъка. Каротидо-феморалната PWV (cfPWV) е приета за „златен стандарт" при оценката на централната артериална ригидност и е независим предиктор за сърдечно-съдова смъртност както при възрастни, така и в общата популация [20, 33]. Въпреки това изискването за практически умения и прилагането на метода в ингвиналния участък ограничават клиничното му приложение. За разлика от него, ръка-глезен (brachial-ankle) baPWV е лесна за измерване и се използва за скрининг. Тя е независим предиктор за сърдечно-съдови инциденти и смъртност при възрастни и пациенти с коронарна болест. Въпреки че baPWV отразява не само ригидността на централните еластични артерии, но и на периферните мускулни, тя корелира с аортната cfPWV. Нейният основен недостатък е, че зависи от артериалното налягане. Повишеното артериално налягане допълнително увеличава ригидността на артериите, което го прави замъгляващ фактор за разтегливостта на съдовете. Индексът за артериална ригидност – β, не зависи от артериалното налягане, но отразява регионалната, а не сегментната артериална ригидност. Понеже β-индексът се изчислява по време на измерване на PWV, като се отчита и артериалното налягане, той не може да бъде използван за оценка на сегментната артериална ригидност, когато артериалното налягане се различава в проксималната и дисталната част на измервания сегмент. Наскоро е въведен нов индекс за артериална ригидност, т.нар. сърце-глезен съдов индекс (cardio-ankle vessel index – CAVI), който също е независим от стойностите на артериалното налягане. Той се изчислява, като се измерва PWV спрямо индекса за артериална ригидност – β, което го прави независим от стойностите на артериалното налягане [22]. Ранните резултати показват добра възпроизводимост, независимо от стойностите на артериалното налягане, с прогностична стойност на сърдечно-съдовия риск. Въпреки това са необходими още потвърдителни проучвания за неговото клинично приложение.

Индексът на усилването (AIx) отразява ригидността на артериалната система като цяло. Артериалната пулсова вълна е съставена от пулсовата вълна, получена в резултат на сърдечната контракция, ирадииращa напред, към периферията; и връщащата се назад отразена вълна. Взаимодействието между идващата и връщащата се вълна се оценява чрез анализ на пулсовата вълна и се отразява чрез индекса на усилване (AIx). Пусловата вълна от радиалната артерия се оценява неинвазивно чрез апланационна тонометрия (Shygmocor) [27]. Следователно централната артериална ригидност и периферното отразяване са важни детерминанти на AIx. При нормални условия отразената вълна достига аортния корен по време на диастола и усилва коронарната циркулация. Повишената аортна ригидност увеличава

аортната PWV и отразената вълна се връща по-рано към аортния корен по време на късната систола, когато лявата камера все още изтласква кръв. По този начин отразената вълна се наслагва върху идващата от сърцето и повишава централното систолно налягане. Повишените централно систолно и пулсово налягане увеличават стреса върху артериалната стена, допринасят за прогреса на артериосклерозата и развитието на левокамерна хипертофия поради повишеното левокамерно сследнатоварване [30]. Ранното връщане на отразената пулсова вълна намалява централното диастолно налягане и съответно коронарното перфузионно налягане [24]. AIx зависи както от артериалното налягане, така и от сърдечната честота. Въпреки че брахиалното систолно налягане не зависи от сърдечната честота, централното налягане значително нараства с намаляване на сърдечната честота, което може да бъде замъгляващ фактор.

Влиянието на възрастта и пола върху артериалната ригидност

Много проучвания доказват влиянието на възрастта върху PWV и AIx [12], като връзката е правопропорционална. AIx обаче невинаги показва линейна корелация спрямо PWV, като двата показателя се влияят различно от възрастта [22]. Проучването Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) показва различните модели на промяна в стойностите на PWV и AI, свързани със стареенето. Те са по-значими при възраст < 50 год. за AI и > 50 год. за PWV. Централният индекс на усилване (AIx) е сензитивен маркер за артериално стареене при пациенти < 50 г., аортната PWV съответно за тези > 50-годишна възраст. Mitchell et al. установяват, че AIx се променя по-малко при възрастни индивиди, като намалява след 60-годишна възраст [12]. При млади хора нарастването на повишеното налягане се дължи на увеличаване на амплитудата на отразената вълна, а не на скоростта на пулсовата вълна. Обратно, при възрастни това е резултат от по-ранното достигане на отразената вълна до аортата, която е по-малко разтеглива. Разширяването на артериите в резултат на стареенето е характерно за големите артериосклеротично променени артерии [3, 11]. Това води до увеличаване на PWV, като минимално засяга големината (амплитудата) на пулсовата вълна [11].

Някои проучвания показват по-голямо нарастване на артериалната ригидност с възрастта при жени в менопауза. Например AIx е със 7% по-висок при жените в менопауза в сравнение с мъжете, като по-ниският ръст (по-малко разстояние между сърцето и местата на отразяване) на жените допринася за това [12]. Установено е по-значимо увеличаване на пулсовото налягане при жени в менопауза [10]. Централната PWV също нараства повече при жените в сравнение с мъжете, като се пресичат около 45-годишна възраст. Липсва такова различие между половете относно феморалната скорост на пулсовата вълна (fPWV).

В проучването Korean Arterial Aging study (KAAS) е изследвано влиянието на стареенето върху показателите за артериална ригидност (PWV, AIx) при пациенти със и без сърдечно-съдови рискови фактори [1]. Установява се, че при по-млади пациенти както централната, така и периферната пулсова вълна са с по-ниска амплитуда при жените в сравнение с мъжете, но около 45-годишна възраст пулсовото налягане при жените рязко се увеличава, като след 50 години те са с по-високо пулсово налягане. Същата тенденция се наблюдава относно скоростта на централната пулсова вълна.

Клинично значение на артериалната ригидност, свързана със стареенето

Възрастово обусловените структурни и функционални промени на големите еластични артерии доскоро са възприемани като нормален процес на стареене. Тази концепция се променя, когато се установява ускоряване на тези процеси в резултат на придружаващите сърдечно-съдови заболявания. Независимо от възрастта, артериалната хипертония, захарният диабет, метаболитният синдром увеличават дебелината на стената и ригидността на каротидните артерии [1]. Това ускоряване на артериалното стареене е възприемано като независим сърдечно-съдов рисков фактор.

Увеличаването на ригидността на големите артерии води до различни хемодинамични последици. Възрастово обусловеното нарастване на артериалната ригидност води до изолирана систолна хипертония и увеличава пулсовото налягане. С възрастта систолното налягане нараства правопропорционално, докато диастолното се увеличава до около 50-годишна възраст, след което намалява [1, 18]. Средното артериално налягане се повишава до 50-годишна възраст, след което достига плато, докато пулсовото налягане е постоянно до 50 години, след което нараства. След 60-годишна възраст систолната хипертония преобладава повече от 50%, което повишава заболяемостта и смъртността. Повишеното пулсово налягане и стресът в резултат на кръвотока засягат уязвимата микроциркулация на органи като мозък и бъбреци, което предразполга към мозъчни лакунарни инфаркти и албуминурия. Изолираната систолна хипертония, предизвикана от повишеното пулсово налягане, е най-честата форма на артериална хипертония при възрастни, като увеличава с три пъти риска от инсулт. Артериалната ригидност корелира с когнитивната функция при възрастни над 80 години. Повишеното систолно налягане в резултат на увеличената артериална ригидност води до левокамерна хипертрофия с последваща диастолна дисфункция и сърдечна недостатъчност, чиято честота е два пъти по-висока сред пациентите с изолирана систолна артериална хипертония [18]. Освен това ниските стойности на диастолното налягане намаляват коронарната циркулация, което засилва тези процеси и предразполага към исхемия.

Библиография

1. Amar, J. et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. – J. Hypertens., **19**, 2001, 381-387.
2. Anton, M. A. et al. Brachial–ankle pulse wave velocity: An index of central arterial stiffness? – J. Hum. Hypertens., **19**, 2005, 401-406.
3. Atkinson, J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. – J. Appl. Physiol., **105**, 2008, 1643-1651.
4. Avolio, A. et A. Benetos. Heart rate, pulse pressure and arterial stiffness. – In: Safar ME, O'Rourke MF, editors. Springer, 2006, 279-294.
5. Behmoaras, J et al. Differential expression of lysyl oxidases LOXL1 and LOX during growth and aging suggests specific roles in elastin and collagen fiber remodeling in rat aorta. – Rejuvenation Res., **11**, 2008, 883-889.
6. De Backer, G. et al. Age and gender related patterns in carotid-femoral PWV and carotid and femoral stiffness in a large healthy, middle-aged population. – J. Hypertens., **26**, 2008, 1411-1419.
7. Fleenor, B. Replicative aging induces endothelial to mesenchymal transition in human aortic endothelial cells: Potential role of inflammation. – J. Vasc. Res., **49**, 2012, 59-64.
8. Fleenor, B. et al. Superoxide-lowering therapy with TEMPOL reverses arterial dysfunction with aging in mice. – Aging. Cell., **11**, 2012, 269-276.
9. Hamilton, C. et al. Superoxide Excess in Hypertension and Aging: A Common Cause of Endothelial Dysfunction. – Hypertension, **37**, 2001, 529-534.
10. Hayward, C. et R. Kelly. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. – J. Am. Coll. Cardiol., **30**, 1997, 1863-1871.
11. Izzo, J. et al. Aging and arterial structure-function relations. – Adv. Cardiol., **44**, 2007, 19-34.
12. 37. Fantin, F. et al. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? – Age Ageing, **36**, 2007, 43-48.
13. Jacob, M. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. – Biomed. Pharmacother., **57**, 2003, 195-202.
14. Kabozono, T. et al. Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index. – Circ. J., **71**, 2007, 89-94.
15. Kinlay, S. et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. – Hypertension, **38**, 2001, 1049-1053.
16. Kass, D. et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. – Circulation, **104**, 2001, 1464-1470
17. Kinlay, S. et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. – Hypertension, **38**, 2001, 1049-1053.
18. Kothapalli, C. Lysyl oxidase enhances elastin synthesis and matrix formation by vascular smooth muscle cells. – J. Tissue Eng. Regen. Med., **3**, 2009, 655-661.
19. Mattace-Raso, F. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. – Circulation, **113**, 2006, 657-663.
20. Krafka, J. Comparitive study of the histo-physics of the aorta. – Am. J. Physiol., **125**, 1939, 1-14.
21. Lakatta, E. G. et D. Levy. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part I: Aging Arteries: A „Set Up" for Vascular Disease. – Circulation, **107**, 2003, 139-146.
22. Lesniewski, L. et al. Aerobic exercise reverses arterial inflammation with aging in mice. – Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **301**, 2011, H1025-H32.
23. Longo, G. et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. – J. Clin. Invest., **110**, 2002, 625-632.
24. Mattace-Raso, F. et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. – Circulation, **113**, 2006, 657-663.
25. McEniery, C. et al. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. – J. Am. Coll. Cardiol., **42**, 2003, 1975-1981.

26. Mitchell, G. et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. – Circulation, **121**, 2010, 505-511.
27. Nichols, W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. – Am. J. Hypertens, **18**, 2005, 3S-10S.
28. Patel, S. Characteristics of Coronary Smooth Muscle Cells and Adventitial Fibroblasts. – Circulation, **101**, 2000, 524-532.
29. Roger, V. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update: A Report From the American Heart Association. – Circulation, **125**, 2012, 2-e220.
30. Sako, H. et al. Associations between augmentation index and severity of atheroma or aortic stiffness of the descending thoracic aorta by transesophageal echocardiography. – Circ. J., **73**, 2009, 1151-1156.
31. Schmitt, M et al. Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. – Hypertension, **46**, 2005, 227-231.
32. Schulze-Bauer, C. et al. Mechanics of the human femoral adventitia including the high-pressure response. – Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **282**, 2002, H2427-40.
33. Stone, P. H. et al. Regions of low endothelial shear stress are the sites where coronary plaque progresses and vascular remodelling occurs in humans: an in vivo serial study. – Eur. Heart J., **28**, 2007, 705-710.
34. Wang, M. et al. Proinflammatory Profile Within the Grossly Normal Aged Human Aortic Wall. – Hypertension, **50**, 2007, 219-227.
35. Williams, B. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. – Circulation, **113**, 2006, 1213-1225.
36. Willum, H.et al. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. – Circulation, **113**, 2006, 664-670.
37. Zieman, S. et al. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. – Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **25**, 2005, 932-943.
38. Zou, Y. Upregulation of aortic adhesion molecules during aging. – J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med., **61**, 2006, 232-244.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Жейна Влаева Чернева
Клиника по кардиология
УМБАЛ „Александровска”
ул. „Св. Георги Софийски” №1
1431 София
0889374028
e-mail: jenicherneva@yahoo.com

Address for correspondence:

Zh. Cherneva, MD
Clinic of Cardiology
UMHAT “Aleksandrovska”
1 Sv. G. Sofiiski, str.
Bg – 1431 Sofia
0889374028
e-mail: jenicherneva@yahoo.com