

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-117-123

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ СТЕНКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.М. Лысенко¹, И.Ю. Тюняева¹, А.О. Шевченко¹⁻³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Высокая артериальная жесткость (ригидность) является важным доклиническим индикатором нарушения функции сердечно-сосудистой системы, развития артериальной гипертензии и поражения органов-мишеней, а также увеличивает риск развития отдаленных неблагоприятных событий. Реципиенты солидных органов сталкиваются с множественными факторами риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в связи с отторжением трансплантата, пожизненным приемом лекарственных препаратов и адаптационными особенностями функционирования пересаженного органа. В обзоре представлен анализ результатов исследований, посвященных основным функциональным показателям ригидности периферических артерий, а также потенциальному влиянию иммуносупрессивной терапии у реципиентов солидных органов на показатели ригидности сосудистой стенки.

Ключевые слова: жесткость, ригидность стенки артерии, иммуносупрессия, реципиенты.

FUNCTIONAL INDICATORS OF PERIPHERAL ARTERIAL STIFFNESS IN SOLID ORGAN RECIPIENTS (LITERATURE REVIEW)

M.M. Lysenko¹, I.Yu. Tyunyaeva¹, A.O. Shevchenko¹⁻³

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Increased arterial stiffness is an important preclinical indicator of cardiovascular dysfunction, arterial hypertension and target organ injury. This condition increases the risk of long-term adverse events. Solid organ recipients face multiple risk factors for cardiovascular complications due to transplant rejection, lifelong medication use and adaptive features of the transplanted organ. The review presents an analysis of the results of studies on the main functional indicators of peripheral arterial stiffness, as well as the potential effect of immunosuppressive therapy on indicators of vascular stiffness in solid organ recipients.

Keywords: stiffness, arterial stiffness, immunosuppression, recipients.

Увеличение жесткости стенки периферических артерий представляет собой биологический процесс, который связан с увеличением возраста [1, 2], величиной артериального давления [3], воспалением [4, 5] и кальцификацией сосудистой стенки [6]. Ригидность

стенки артерий также может быть связана с возрастом донора [7], показателем жесткости стенки артерий у родственного донора почки [8], посттрансплантационным сахарным диабетом [9], длительностью холодовой ишемии [10], функцией

Для корреспонденции: Лысенко Мария Магомедрасуловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 236-59-71. E-mail: maria4573@yandex.ru

Corresponding author: Mariia Lysenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (926) 236-59-71. E-mail: maria4573@yandex.ru

трансплантата [11], гипوماгнемией [12], отторжением трансплантированного органа [13]. Кроме того, иммуносупрессивная терапия может оказывать влияние на жесткость, или ригидность, стенки артерий [14].

Ригидность, или жесткость, артериальной стенки стала фактически синонимом скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, СПВ) – скорости, с которой артериальный пульс распространяется вдоль артериальной стенки. Теоретически это может быть продемонстрировано таким образом, что в упругой трубке однородной структуры с площадью поперечного сечения A , заполненной жидкостью с плотностью ρ , возмущение в системе распространяется волной по этой трубке со скоростью пульсовой волны (СПВ) и выражается уравнением Брамвелла–Хилла (Bramwell J.C., Hill A.V., 1922):

$$\text{СПВ} = \sqrt{\frac{A \partial P}{\rho \partial A}},$$

где ∂A – изменение площади просвета в ответ на изменение давления ∂P .

$D = \frac{\partial A}{A \partial P}$, где D представляет собой растяжимость трубки (определяемая как относительное изменение площади поперечного сечения в ответ на давление).

Следовательно, $\text{СПВ} = \sqrt{\frac{1}{\rho D}}$. Таким образом, высокая жесткость сосудов (более низкая D) приводит к более высокой СПВ. Несмотря на некоторые ограничения, измерение СПВ обладает рядом преимуществ для клинической практики. При измерении по сегментам (например, в аорте) СПВ дает среднее значение ее жесткости. В клинической практике скорость пульсовой волны чаще всего рассчитывается по формуле $\text{СРПВ} = \Delta L / \Delta T$, где ΔL – это расстояние между двумя точками измерения, а ΔT – время, за которое артериальный пульс проходит от проксимальной к дистальной точке измерения [15]. Аорта – основной эластический сосуд в организме, СПВ в аорте или ее сегментах, вероятно, представляет собой наиболее информативный показатель. Самым широко распространенным методом измерения аортальной СПВ является каротидно-фemorальная СПВ, время прохождения которой оценивается по доплеровским сигналам, измеренным на сонных и бедренных артериях, которые находятся относительно близко к аорте [15]. Существует несколько устройств для измерения, включая коммерчески доступные системы, такие как Complior [16], Sphygmocor [17], Pulsepen [18] и другие, а также специально разработанные системы сбора данных (которые, например, использовались в популяционных исследованиях Framingham [19] и Asklepios [20]). В идеале измерения выполняются

одновременно; последовательные измерения вместе с синхронизацией по ЭКГ являются лучшим альтернативным методом. Любой ультразвуковой аппарат с сосудистым датчиком также может быть использован при условии соблюдения методологии и наличия соответствующего программного обеспечения. Трудности возникают при оценке длины каротидно-фemorального пути: внутриаrтериальное расстояние нужно оценивать по измерениям на поверхности тела, и пульсовая волна не проходит строго прямо по одному пути от сонной артерии до места измерения бедренной артерии. Было предложено много методов для расчета расстояния, что создает определенные сложности в стандартизации измерений, но в настоящее время принято рассчитывать СПВ, используя $0,8 \times$ расстояние между местом измерения общей сонной артерии и общей бедренной артерии [21]. Каротидно-бедренная скорость пульсовой волны считается эталоном для клинических исследований в Европе и Соединенных Штатах из-за наличия большой базы данных референсных значений, полученных по всей Европе [22], и исследований, демонстрирующих прогностическую значимость этого показателя [23–26].

Результаты измерения СПВ следует оценивать в соответствии с возрастом пациента. Рекомендации Европейского общества кардиологов от 2007 г. определили фиксированное пороговое значение 12 м/с для выявления пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [27]. Позднее консенсус экспертов установил это значение на уровне 10 м/с [21].

Еще одним показателем, отражающим ригидность стенки артерии, является индекс аугментации. Индекс аугментации основан на отражении пульсовой волны и является общепринятой мерой жесткости артериальной стенки. Индекс аугментации определяется как отношение аугментации систолического артериального давления к пульсовому давлению. Для его расчета необходимо определить точку слияния прямой и отраженной волн (точка перегиба). Согласно некоторым наблюдениям, эта точка перегиба соответствует пику скорости кровотока, и для ее идентификации было разработано несколько алгоритмов [28–30].

Характеристический импеданс – еще один показатель жесткости стенки артерий. Он связывает абсолютное артериальное давление в определенном месте с абсолютной скоростью кровотока в том же месте в отсутствии отраженных волн [31]. Характеристический импеданс (Z_c) связан с СПВ формулой: $Z_c = \text{СПВ} \times \rho$. Поскольку плотность крови приблизительно равна единице, эти значения численно почти идентичны, когда выражены в см/с или в дина-с на см³ [31]. Практически невозможно измерить характеристический импеданс неинвазивными методами из-за трудностей, связанных с исключением эффек-

тов отраженных волн и ошибок при неинвазивном измерении скорости кровотока и давления.

ДРУГИЕ ПАРАМЕТРЫ УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СТЕНКИ АРТЕРИИ

1. Растяжимость артерий – изменение относительно диаметра (или площади) при увеличении давления. Обратно противоположно модулю упругости $\Delta D/\Delta P \times D \text{ (mm Hg}^{-1}\text{)}$.
2. Коэффициент растяжимости – это относительное изменение площади поперечного сечения сосуда на единицу давления $DC = [\Delta A/A]/\Delta P = 2 \times \Delta d/d/\Delta P$.
3. Комплаенс – абсолютное изменение диаметра (или площади) при определенном давлении и определенной длине сосуда $\Delta D/\Delta P \text{ (см/mm Hg)}$ или $\text{(см}^2\text{/mm Hg)}$.
4. Объемный модуль упругости – шаг давления, необходимый теоретически для увеличения объема на 100% $\Delta P/(\Delta V/V) \text{ (mm Hg)} = \Delta P/(\Delta D/D) \text{ (mm Hg)}$, без изменения длины.
5. Эластический модуль – шаг давления, необходимый теоретически для 100% растяжения диаметра из состояния покоя при фиксированной длине сосуда $(\Delta P \times D/\Delta D) \text{ (mm Hg)}$.

ЖЕСТКОСТЬ СТЕНКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ И ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Известно, что дисрегуляция активности матриксных металлопротеиназ провоцирует развитие патологических процессов в сосудистой стенке. Было отмечено влияние иммуносупрессивных лекарственных препаратов на активность матриксных металлопротеиназ. В исследовании корейских авторов при изучении действия циклоспорина на эндотелиальные клетки пупочной вены получены результаты, показывающие, что циклоспорин активирует большинство матриксных металлопротеиназ (кроме MMP-2) в клетках эндотелия [32]. В британском исследовании на лабораторных животных изучалось влияние циклоспорина, такролимуса и рапамицина на гиперплазию интимы, экспрессию генов, ассоциированных с фиброзом, и отложение белков внеклеточного матрикса. Во всех группах через 14 дней наблюдалось значительное ингибирование матриксной металлопротеиназы (MMP)-2, MMP-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP)-1, трансформирующего фактора роста (TGF)-бета и экспрессии коллагена III ($p < 0,001$), но повышалось отложение депозитов внеклеточного матрикса [33]. В работе Bianchi et al. изучалось влияние циклоспорина на экспрессию

фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и MMP-2 в миокарде крыс. У лабораторных животных в группе получавших циклоспорин наблюдались структурные изменения миокарда с дегенерацией и фиброзом и значимым повышением как MMP2, так и VEGF в сравнении с контрольной группой [34].

В голландском исследовании, включавшем когорту из 330 пациентов с трансплантированной почкой, скорость пульсовой волны оказалась прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний, событий и выживаемости, независимо от возраста пациента. У пациентов с СПВ 7,5 м/с и выше выживаемость оказалась хуже, чем у пациентов с СПВ <7,5 м/с [35]. В 2011 году в проспективном исследовании, включающем 512 реципиентов почечного трансплантата, во время трансплантации почки были измерены показатель СПВ, центральное давление аугментации и индекс аугментации. Средний период наблюдения составил 5 лет, СПВ и давление аугментации были включены в модель, основанную на клинических переменных и лабораторных данных для прогнозирования сердечно-сосудистых событий. Добавление данных СПВ и давления аугментации привело к обновлению и реклассификации сердечно-сосудистых событий на 15,9%. Более того, у пациентов с СПВ 8,1 м/с и выше была хуже сердечно-сосудистая выживаемость по сравнению с пациентами с СПВ <8,1 м/с [36]. Исследование норвежских авторов, включающее 1022 реципиента почечного трансплантата, показало, что ниже порогового значения – 12 м/с – каждый прирост СПВ на 1 м/с, начиная со скорости 8 м/с, был связан с увеличением риска смертности на 36% [37]. Представленные результаты исследований показывают мощное прогностическое значение СПВ в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности независимо от возраста и других клинических или лабораторных переменных и подтверждают данные, полученные в других исследованиях с участием различных популяций пациентов [38–40].

Результаты ранних исследований о влиянии ингибиторов кальциневрина на функции крупных артерий были противоречивы. В проспективном исследовании Zoungas et al. сравнивали СПВ до и после трансплантации почки у 36 пациентов [41]. Через 12 месяцев после трансплантации СПВ улучшилась у всех пациентов независимо от применения циклоспорина или такролимуса, хотя снижение индекса аугментации было больше у пациентов, получавших такролимус ($8,0 \pm 16,5\%$ против $27,4 \pm 18,2\%$; $p = 0,01$). В небольшом исследовании Covic et al. было продемонстрировано, что циклоспорин резко снижал индекс аугментации [42]. Однако в исследовании отсутствовала контрольная группа, а снижение индекса аугментации после приема циклоспорина было связано с уменьшением времени отраженной

волны, что может привести к увеличению СПВ в долгосрочной перспективе. В тот же период было проведено параллельное исследование (включая 250 стабильных реципиентов почечного трансплантата), которое показало, что циклоспорин повышал индекс аугментации и артериальное давление в значительно большей степени, чем такролимус [43]. В 2007 г. Strozecki et al. сравнили СПВ у 76 пациентов, принимавших циклоспорин, и у 76 пациентов, принимавших такролимус [44]. Две исследовательские группы совпадали по основным клиническим характеристикам (возраст, артериальное давление, длительность нахождения на гемодиализе, сахарный диабет). В группе получавших циклоспорин обнаруживались более высокие значения СПВ по сравнению с группой получавших такролимус ($9,33 \pm 2,10$ против $8,54 \pm 1,35$ соответственно; $p < 0,01$). В другом исследовании тех же авторов с применением анализа пошаговой множественной регрессии было отмечено, что возраст, мужской пол, среднее артериальное давление, циклоспорин (по сравнению с такролимусом) и концентрация глюкозы натощак были независимо связаны с увеличением СПВ [45]. Влияние циклоспорина на жесткость стенки артерий, вероятно, связано с повышением сосудистого тонуса или нарушением вазодилатирующих свойств оксида азота. Учитывая, что прием циклоспорина связан с более высоким значением СПВ, переход на такролимус может способствовать снижению жесткости артериальной стенки. Эта гипотеза была проверена в небольшом исследовании, где стабильные реципиенты почки, принимавшие циклоспорин более 10 лет, были переведены на такролимус. СПВ и амбулаторный суточный мониторинг артериального давления (СМАД) измерялись исходно и через 3 месяца после конверсии, различий не было выявлено ни в показателях артериального давления, ни в СПВ, вероятно, из-за короткого промежутка времени после замены препарата [46]. Все приведенные исследования предполагают возможное негативное влияние ингибиторов кальциневрина, в особенности циклоспорина, на СПВ. В рандомизированном клиническом исследовании 17 из 27 пациентов были переведены с циклоспорина на эверолимус через 6 месяцев после трансплантации почки. СПВ оставалась стабильной в группе получавших эверолимус ($9,50 \pm 1,92$ м/с против $9,13 \pm 1,62$, Δ СПВ $-0,37 \pm 1,14$ м/с), тогда как в группе получавших циклоспорин она была повышена ($9,93 \pm 1,94$ м/с против $10,8 \pm 2,24$, Δ РВВ $+0,89 \pm 1,47$ м/с) [47]. В исследовании Gungor et al. не было выявлено преимуществ в отношении СПВ или индекса аугментации (A_{ix}) у пациентов, получавших ингибиторы mTOR (не менее 6 месяцев – либо сиролимус, либо эверолимус), по сравнению с лечением ингибиторами кальциневрина (циклоспорин или такролимус) [48]. В анализе методом линейной

регрессии только классические факторы риска (возраст, артериальное давление, уровень холестерина и протеинурия) были предикторами артериальной жесткости. Позднее было проведено рандомизированное клиническое исследование влияния поздней конверсии ингибиторов кальциневрина (такролимус) на ингибиторы mTOR (эверолимус) и отмечен некоторый положительный эффект, связанный с регрессией гипертрофии левого желудочка в обеих группах. Как вторичные результаты, изменения артериального давления (СМАД) и СПВ оценивались до и после конверсии. Среднее время после трансплантации составило 1,7 года для группы такролимуса (25 пациентов) и 1,3 года для группы эверолимуса (31 пациент). В течение 24 месяцев после рандомизации обе группы имели очень хорошо контролируемое артериальное давление, хотя статус «диппер» был у большинства пациентов, получающих эверолимус; 30% получавших такролимус были «нон-дипперами» (по сравнению с 22% пациентов, получавших эверолимус). Величина СПВ исходно и через 12 и 24 месяца находилась в диапазоне нормальных значений, без существенных различий между двумя группами [49]. Другое исследование оценивало СПВ и артериальное давление (СМАД) [50]. Величина СПВ была измерена у 277, 223 и 184 пациентов через 12 и 24 месяца. Пациенты, переведенные на эверолимус, имели небольшое снижение СПВ (12-й месяц – $0,24$ м/с; 24-й месяц – $0,03$ м/с), в то время как у пациентов, принимавших циклоспорин, наблюдалось прогрессирующее увеличение СПВ (12-й месяц – $0,11$ м/с; 24-й месяц – $0,16$ м/с); исходные значения были в пределах нормы (в среднем $7,8$ м/с для группы эверолимуса и $7,6$ м/с для группы циклоспорина). Последующее наблюдение через 24 месяца подтвердило прогностическую ценность СПВ, так как частота сердечно-сосудистых событий во всей когорте была низкой (2,8% в группе эверолимуса и 4,8% в группе циклоспорина). Поскольку даже незначительные изменения ($0,4$ – $0,5$ м/с) обычно происходят в течение длительного промежутка времени, длительность последующего наблюдения (через 24 месяца), вероятно, была недостаточной для обнаружения любых существенных изменений СПВ [51, 52]. Учитывая, что пациенты с исходно высокой СПВ склонны к более быстрому росту величины этого показателя [53], не исключаем, что переход на ингибиторы mTOR полезен для такой группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жесткость, или ригидность, стенки магистральных артерий эластического и мышечно-эластического типа является известным независимым предиктором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [54–56]. Неинвазивные методы исследования системной и локальной жесткости на осно-

ве измерения скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации и других показателей нашли широкое применение в клинической практике [57, 58]. Опубликованные данные о механизмах регуляции и влиянии иммуносупрессивных препаратов на показатели жесткости сосудистой стенки позволяют предполагать, что снижение жесткости артериальной стенки может стать терапевтической мишенью для улучшения качества жизни у реципиентов солидных органов [59–62].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 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; 43 (6): 1239–1245.
- Giudici A, Li Y, Yasmin, Cleary S, Connolly K, McEniery C et al. Time-course of the human thoracic aorta ageing process assessed using uniaxial mechanical testing and constitutive modelling. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2022; 134: 105339.
- Belhadj Z, Ladouceur M, Soulat G, Legendre A, Gencer U, Diertenbeck T et al. Increased aortic pressures and pulsatile afterload components promote concentric left ventricular remodeling in adults with transposition of the great arteries and arterial switch operation. *Int J Cardiol*. 2024; 15 (405): 131969.
- Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*. 2005; 46 (5): 1118–1122.
- Elçioğlu BC, Baydar O, Helvacı F, Karataş C, Aslan G, Kılıç A et al. Evaluation of pulmonary arterial stiffness and comparison with right ventricular functions in patients with cirrhosis preparing for liver transplantation. *J Clin Ultrasound*. 2022; 50 (6): 749–755.
- Alcici-Moreira AM, Vitarelli MO, Velloso TA, Carvalho-Ribeiro IA, Dario DM, Polese JC et al. Aortic pulse wave analysis and functional capacity of heart transplantation candidates: a pilot study. *Sci Rep*. 2024; 14 (1): 10504.
- Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Lebreton T et al. Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19 (4): 798–805.
- Bahous SA, Khairallah M, Al Danaf J, Halaby R, Korjian S, Daaboul Y et al. Renal function decline in recipients and donors of kidney grafts: role of aortic stiffness. *Am J Nephrol*. 2015; 41 (1): 57–65.
- Birdwell KA, Jaffe G, Bian A, Wu P, Ikizler TA. Assessment of arterial stiffness using pulse wave velocity in tacrolimus users the first year post kidney transplantation: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 93.
- Stróżecki P, Adamowicz A, Kozłowski M, Włodarczyk Z, Manitiusz J. Long graft cold ischemia time is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009; 41 (9): 3580–3584.
- Salib M, Girerd N, Simon A, Kearney-Schwartz A, Duarte K, Leroy C et al. Levels of Procollagen Type I C-Terminal Pro-Peptide and Galectin-3, Arterial Stiffness Measured By Pulse Wave Velocity, and Cardiovascular Morbidity and Mortality in 44 Patients 2 Years After Kidney Transplantation. *Ann Transplant*. 2023; 28: e938137.
- Van Laecke S, Maréchal C, Verbeke F, Peeters P, van Biesen W, Devuyst O et al. The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26 (7): 2362–2369.
- Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Можейко НП, Готье СВ. Динамика показателя ригидности стенки общей сонной артерии на фоне лечения отторжения трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (3): 8–13. Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Nasyrova AA, Mozheiko NP, Gautier SV. Dynamics Of Irig In Treatment Of Heart Transplant Rejections. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 17 (3): 8–13. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2015-3-8-13.
- Martínez-Castelao A, Sarrias X, Bestard O, Gil-Vernet S, Serón D, Cruzado JM et al. Arterial elasticity measurement in renal transplant patients under anticalcineurin immunosuppression. *Transplant Proc*. 2005; 37 (9): 3788–3790.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Gannattasio C, Hayoz D et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27 (21): 2588–2605.
- O'Brien E, Stergiou G, Palatini P, Asmar R, Ioannidis JP, Kollias A et al. Validation protocols for blood pressure measuring devices: the impact of the European Society of Hypertension International Protocol and the development of a Universal Standard. *Blood Press Monit*. 2019; 24 (4): 163–166.
- Giudici A, Wilkinson IB, Khir AW. Review of the Techniques Used for Investigating the Role Elastin and Collagen Play in Arterial Wall Mechanics. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2021; 14: 256–269.
- Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens*. 2004; 22 (12): 2285–2293.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 121 (4): 505–511.
- Segers P, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Vermeersch SJ, De Bacquer D, Van Bortel LM et al. Asklepios investigators. Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension*. 2007; 49 (6): 1248–1255.

21. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012; 30 (3): 445–448.
22. Elosua R, Toloba A, Arnold R, De Groot E, Marti-Lluch R, Degano IR et al. Carotid artery stiffness and risk of vascular events and mortality: the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2024; 77 (4): 314–323.
23. Park HW, Ozcan I, Toya T, Ahmad A, Kanaji Y, Kushwaha SS et al. Invasive aortic pulse pressure is linked to cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Int J Cardiol*. 2023; 370: 167–174.
24. Cameron K, El Hassan M, Sabbagh R, Freed DH, Nobes DS. Experimental investigation into the effect of compliance of a mock aorta on cardiac performance. *PLoS One*. 2020; 15 (10): e0239604.
25. Petrova M, Li Y, Gholipour A, Kiat H, McLachlan CS. The influence of aortic stiffness on carotid stiffness: computational simulations using a human aorta carotid model. *R Soc Open Sci*. 2024; 11 (3): 230264.
26. Laugesen E, Olesen KKW, Peters CD, Buus NH, Maeng M, Botker HE, Poulsen PL. Estimated pulse wave velocity is associated with all-cause mortality during 8.5 years follow-up in patients undergoing elective coronary angiography. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (10): e025173.
27. Mancina G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25 (6): 1105–1187.
28. Sharkey EJ, Di Maria C, Klinge A, Murray A, Zheng D, O'Sullivan J, Allen J. Innovative multi-site photoplethysmography measurement and analysis demonstrating increased arterial stiffness in paediatric heart transplant recipients. *Physiol Meas*. 2018; 39 (7): 074007.
29. Spronck B, Terentes-Printzios D, Avolio AP, Boutouyrie P, Guala A, Jerončič A et al. 2024 Recommendations for Validation of Noninvasive Arterial Pulse Wave Velocity Measurement Devices. *Hypertension*. 2024; 81 (1): 183–192.
30. Katsuda SI, Hazama A. Estimation of Central Systolic Blood Pressure from Peripheral Pressure Waves using a Novel Second Systolic Pressure-Based Method in Normal and Heritable Hypercholesterolemic Rabbits. *J Atheroscler Thromb*. 2023; 30 (9): 1132–1141.
31. Nichols WW, O'Rourke MF, Hartley C. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental, and clinical principles. 7-th ed. London: Arnold; New York: Oxford University Press, 2022: 320–384.
32. Ha E, Mun KC. Effects of cyclosporine on metalloproteinase in endothelial cells. *Transplant Proc*. 2012; 44 (4): 991–992.
33. Waller JR, Brook NR, Bicknell GR, Nicholson ML. Differential effects of modern immunosuppressive agents on the development of intimal hyperplasia. *Transpl Int*. 2004; 17 (1): 9–14.
34. Bianchi R, Rodella L, Rezzani R. Cyclosporine A up-regulates expression of matrix metalloproteinase 2 and vascular endothelial growth factor in rat heart. *Int Immunopharmacol*. 2003; 3 (3): 427–433.
35. Mitchell IA, McKay H, Van Leuvan C, Berry R, McCutcheon C, Avard B et al. A prospective controlled trial of the effect of a multi-faceted intervention on early recognition and intervention in deteriorating hospital patients. *Resuscitation*. 2010; 81 (6): 658–666.
36. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikström B, Jensen PB, Krzesinski JM et al. CORD Study Investigators. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (1): 153–159.
37. Dahle DO, Eide IA, Åsberg A, Leivestad T, Holdaas H, Jenssen TG et al. Aortic Stiffness in a Mortality Risk Calculator for Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2015; 99 (8): 1730–1737.
38. Heleniak Z, Illersperger S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F. Kidney graft function and arterial stiffness in renal transplant recipients. *Acta Biochim Pol*. 2021; 68 (2): 331–339.
39. Olczyk P, Małyńczak A, Gołębiowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O et al. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. *Transplant Proc*. 2020; 52 (8): 2337–2340.
40. Coppola JA, Gupta D, Lopez-Colon D, DeGroff C, Vyas HV. Elevated Aortic Stiffness after Pediatric Heart Transplantation. *Pediatr Cardiol*. 2023; 10.1007/s00246-023-03245-3.
41. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC et al. Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int*. 2004; 65 (5): 1882–1889.
42. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45 (6): 965–977.
43. Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ, Tomson CR. Central aortic pressure augmentation in stable renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2002; 62 (1): 166–171.
44. Stróżecki P, Adamowicz A, Włodarczyk Z, Manitius J. The influence of calcineurin inhibitors on pulse wave velocity in renal transplant recipients. *Ren Fail*. 2007; 29 (6): 679–684.
45. Stróżecki P, Adamowicz A, Włodarczyk Z, Manitius J. Factors associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Med Sci Monit*. 2010; 16 (6): CR301–6.
46. Gelens MA, Christiaans MH, v Hooff JP. Do blood pressure and arterial wall properties change after conversion from cyclosporine to tacrolimus? *Transplant Proc*. 2005; 37 (4): 1900–1901.
47. Seckinger J, Sommerer C, Hinkel UP, Hoffmann O, Zeier M, Schwenger V. Switch of immunosuppression from

- cyclosporine A to everolimus: impact on pulse wave velocity in stable de-novo renal allograft recipients. *J Hypertens*. 2008; 26 (11): 2213–2219.
48. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Hur E, Demirci MS, Asci G, Toz H. The effect of immunosuppressive treatment on arterial stiffness and matrix Gla protein levels in renal transplant recipients. *Clin Nephrol*. 2011; 75 (6): 491–496.
 49. Cruzado JM, Pascual J, Sánchez-Fructuoso A, Serón D, Díaz JM, Rengel M et al. Controlled randomized study comparing the cardiovascular profile of everolimus with tacrolimus in renal transplantation. *Transpl Int*. 2016; 29 (12): 1317–1328.
 50. Holdaas H, de Fijter JW, Cruzado JM, Massari P, Nashed B, Kanellis J et al. Cardiovascular Parameters to 2 years After Kidney Transplantation Following Early Switch to Everolimus Without Calcineurin Inhibitor Therapy: An Analysis of the Randomized ELEVATE Study. *Transplantation*. 2017; 101 (10): 2612–2620.
 51. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (9): 1753–1760.
 52. AlGhatrif M, Morrell CH, Becker LC, Chantler PD, Najjar SS, Ferrucci L et al. Longitudinal uncoupling of the heart and arteries with aging in a community-dwelling population. *Geroscience*. 2021; 43 (2): 551–561.
 53. Cohen JB, Mitchell GF, Gill D, Burgess S, Rahman M, Hanff TC et al. Arterial Stiffness and Diabetes Risk in Framingham Heart Study and UK Biobank. *Circ Res*. 2022; 131 (6): 545–554.
 54. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021; 128 (7): 864–886.
 55. Xuereb RA, Magri CJ, Xuereb RG. Arterial Stiffness and its Impact on Cardiovascular Health. *Curr Cardiol Rep*. 2023; 25 (10): 1337–1349.
 56. Regnault V, Lacolley P, Laurent S. Arterial Stiffness: From Basic Primers to Integrative Physiology. *Annu Rev Physiol*. 2024; 86: 99–121.
 57. Banegas JR, Townsend RR. Arterial stiffness and reference values. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020; 73 (1): 11–13.
 58. Oliveira AC, Cunha PMGM, Vitorino PVO, Souza ALL, Deus GD, Feitosa A et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119 (4): 604–615.
 59. Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, Johnston TP, Sahebkar A. Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *Biomed Res Int*. 2021; 2021: 5548310.
 60. Maruhashi T, Higashi Y. Is carotid arterial stiffness a therapeutic target of statin therapy? *Hypertens Res*. 2023; 46 (3): 768–770.
 61. Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Bach P, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F. The renin-angiotensin-aldosterone system blockade and arterial stiffness in renal transplant recipients – a cross-sectional prospective observational clinical study. *Acta Biochim Pol*. 2020; 67 (4): 613–622.
 62. Lees JS, Mangion K, Rutherford E, Witham MD, Woodward R, Roditi G et al. Vitamin K for kidney transplant organ recipients: investigating vessel stiffness (ViKTORIES): study rationale and protocol of a randomised controlled trial. *Open Heart*. 2020; 7 (2): e001070.

Статья поступила в редакцию 29.05.2024 г.

The article was submitted to the journal on 29.05.2024