

## ОТ МОРФОЛОГИЯ КЪМ ФУНКЦИЯ – ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ, ВЪЗПАЛЕНИЕ И АОРТНА РИГИДНОСТ КАТО НОВА ПАРАДИГМА В ОЦЕНКАТА НА АОРТНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

*И. Желева-Кючукова*

*Клиника по кардиология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда – София*

## FROM MORPHOLOGY TO FUNCTION: ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, INFLAMMATION, AND AORTIC STIFFNESS AS A NEW PARADIGM IN THE ASSESSMENT OF AORTIC DISEASES

*I. Zheleva-Kyuchukova*

*Cardiology Department, Affiliation: Acibadem City Clinic UHBAL Tokuda – Sofia*

### Резюме.

Заболяванията на торакалната аорта традиционно се оценяват чрез морфологични параметри, основно – максималния диаметър на аортата. Нарастващите експериментални и клинични данни обаче показват, че този подход е недостатъчен за индивидуалната прогностична оценка и аортните заболявания трябва да се разглеждат не само като структурни аномалии, но и като последица от сложни биологични и функционални промени. Ендоделната дисфункция, хроничното възпаление и имунната активация играят централна роля в патогенезата на аортните заболявания, като водят до ремоделиране на съдовата стена и функционална нестабилност, които не могат да се интерпретират от статичната морфология. Повишената аортна ригидност се очертава като клинично измерим интегратор на тези процеси, отразяващ съдовото стареене, възпалителната активност и нарушената механотрансдукция. Чрез въздействието си върху централната хемодинамика аортната ригидност увеличава следнатоварването на лявата камера, нарушава диастолната коронарна перфузия и допринася за развитието на миокардна исхемия и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Интегрирането на функционални и биологични маркери към морфологичната оценка може да подобри рисковата стратификация и да обясни настъпването на неблагоприятни аортни и сърдечносъдови събития при пациенти без значимо аортно засягане.

### Ключови думи:

аортно заболяване; ендоделна дисфункция; аортна ригидност; възпаление

### Адрес

### за кореспонденция:

Д-р Ивайла Желева-Кючукова, дм, Клиника по кардиология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, бул. "Никола Й. Вапцаров" № 51Б, 1407 София, e-mail: iva.jeleva@gmail.com, tel: +359889939331

### Abstract.

Thoracic aortic disease has traditionally been assessed using morphological parameters, primarily maximal aortic diameter. However, accumulating experimental and clinical evidence indicates that this approach is insufficient for individualised risk prediction. Endothelial dysfunction, chronic inflammation, and immune activation play central roles in the pathogenesis of aortic disease, driving vascular wall remodelling and functional instability that are not captured by static imaging. Increased aortic stiffness has emerged as a clinically measurable integrator of these processes, reflecting vascular ageing, inflammatory burden, and impaired mechanotransduction. By affecting central hemodynamics, aortic stiffness increases left ventricular afterload, compromises diastolic coronary perfusion, and contributes to myocardial ischemia and the development of heart failure with preserved ejection fraction. Incorporating functional and biological markers alongside morphological assessment may improve risk stratification and help explain the occurrence of adverse aortic and cardiovascular events in patients without advanced aortic dilatation.

### Key words:

aortic disease; endothelial dysfunction; aortic stiffness; inflammation

### Address

### for correspondence:

Ivayla Zheleva-Kyuchukova, MD, PhD, Cardiology Department, Acibadem City Clinic UHBAL Tokuda, BG – 1407 Sofia, 51B Nikola Y. Vaptsarov Blvd, e-mail: iva.jeleva@gmail.com. tel: +359889939331

## ВЪВЕДЕНИЕ

Болестите на гръдната аорта обхващат спектър от патологии, включително аневризми и дисекции, които водят до значителна заболяемост и смъртност. Традиционно аортните заболявания се оценяват предимно въз основа на анатомични параметри, по-специално диаметъра на аортата. Все повече доказателства обаче сочат, че този подход, фокусиран върху морфологията, не отразява напълно биологичната сложност и клиничния риск, свързани с аортната патология. Аортата е активен орган с важни ендотелни, възпалителни и биомеханични функции. Ендотелната дисфункция е ранно и ключово събитие, което стимулира ремоделирането на съдовите гладкомускулните клетки и улеснява инфилтрацията на възпалителни клетки. Успоредно с това имуномедираните механизми и хроничното възпаление допринасят за деградацията на екстрацелуларния матрикс и загубата на еластични свойства на аортната стена. Тези процеси водят до повишена аортна ригидност, измерим функционален маркер, силно свързан с неблагоприятни сърдечносъдови изходи, независимо от кръвното налягане. Този преглед обобщава настоящите данни за взаимодействието между ендотелната дисфункция, възпалението и аортната ригидност, като подчертава техните клинични последици и потенциалната им роля в усъвършенстването на стратификацията на риска и терапевтичните стратегии за аортните заболявания.

## ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОГНОЗАТА, БАЗИРАНА НА МОРФОЛОГИЯ

Морфологията (диаметър, форма, видима анатомия на компютърна томография – КТ, или ядрено-магнитен резонанс – ЯМР) дълго време е определяща за оценка на риска при заболявания на гръдната аорта, но сама по себе си тя е недостатъчна и често подвеждаща за прогнозата. Въпреки широкото си приложение, максималният диаметър на аортата е по-скоро определящ маркер на популационно ниво, отколкото точен предиктор на индивидуалния риск. Много дисекции възникват в аорти, които не отговарят на конвенционалните прагове за диаметър, и обратно, някои големи аневризми остават стабилни за дълги периоди без неблагоприятни събития. В епидемиологичното проучване Early Thoracic Aortic Aneurysm Analysis (ETTAA) [1] смъртността, свързана с аортна аневризма, се увеличава при по-големите диаметри, но значителен брой събития се случват при размери под хирургичните прагове, което подчертава, че размерът сам по себе си има неоптимална чувствителност и специфичност при прогнозирането. Исторически приетите прагове ( $\geq 55$  mm за аневризми

## INTRODUCTION

Thoracic aortic disease encompasses a spectrum of pathologies, including aneurysms and dissections, which lead to significant morbidity and mortality. Traditionally, aortic diseases have been assessed primarily on the basis of anatomical parameters, particularly aortic diameter. However, growing evidence suggests that this morphology-focused approach does not fully reflect the biological complexity and clinical risk associated with aortic pathology. The aorta is an active organ with important endothelial, inflammatory, and biomechanical functions. Endothelial dysfunction is an early and key event that initiates vascular smooth muscle cell remodelling and facilitates the infiltration of inflammatory cells. In parallel, immune-mediated mechanisms and chronic inflammation contribute to the degradation of the extracellular matrix and the loss of the aortic wall's elastic properties. These processes lead to increased aortic stiffness, a measurable functional marker strongly associated with adverse cardiovascular outcomes, regardless of blood pressure. This review summarises current data on the interactions among endothelial dysfunction, inflammation, and aortic stiffness, highlighting their clinical implications and potential roles in improving risk stratification and therapeutic strategies for aortic diseases.

## LIMITATIONS OF MORPHOLOGY-BASED PROGNOSIS

Morphology (diameter, shape, visible anatomy on computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI)) has long been decisive for risk assessment in diseases of the thoracic aorta, but on its own, it is insufficient and often misleading for prognosis. Despite its widespread use, the maximal aortic diameter is more of a population-level marker than an accurate predictor of individual risk. Many dissections occur in aortas that do not meet conventional diameter thresholds, and conversely, some large aneurysms remain stable for long periods without adverse events. In the epidemiological study Early Thoracic Aortic Aneurysm Analysis (ETTAA) study [1], mortality associated with aortic aneurysms increases with larger diameters, but a significant number of events occur at sizes below the surgical thresholds, highlighting that size alone has suboptimal sensitivity and specificity in prediction. Historically accepted thresholds ( $\geq 55$  mm for ascending

на възходящата аорта) произтичат от наблюдателни проучвания, които свързват диаметъра с нежелани събития, но не успяват да установят сложното взаимодействие между напрежението на стената, целостта на тъканите и хемодинамиката [2]. В последните насоки на ESC от 2024 г. се признава, че измерването на диаметъра е от съществено значение, но се отчита и важноста на допълнителни фактори като аксиална промяна, темп на нарастване и индекс на телесната маса за прецизиране на оценката на риска, като се излиза извън рамките на диаметъра [3]. Освен това, самите измервания на диаметъра са обект на техническа променливост (метод на изображение, равнина на измерване), което въвежда допълнителна несигурност в стратификацията на риска. Последните коментари относно праговете на диаметъра сочат, че дори когато честотата на събитията статистически се повиши при определени гранични стойности (напр. 50 mm), абсолютната честота на събитията може да остане ниска в сравнение с хирургичния риск – критичен момент при преценяването на интервенцията спрямо наблюдението [4].

Класическите образни изследвания показват статичното изображение на геометрията, но не дава пряка представа за механиката на стената и динамичната хемодинамика. Тези характеристики корелират с биомеханичната уязвимост, независимо от размера. Компютърни и образни изследвания показват, че разтегливостта, твърдостта и локализираното разпределение на напрежението в стената са по-добри предиктори за разкъсване, отколкото диаметърът сам по себе си. Нови подходи за моделиране, интегриращи взаимодействието между течност и структура и анализ на крайни елементи, подчертават, че механичните показатели, получени от образни изследвания, могат да подобрят стратификацията на риска [5]. Промяната в размера с течение на времето (темп на нарастване) е по-динамичен показател от абсолютния диаметър. Бързото разширяване ( $> 0,3$  cm на година) се свързва с по-висока честота на събития и се включва в алгоритмите за вземане на хирургични решения в други насоки (напр. ACC/AHA), което отразява прогностичната стойност на временното поведение в допълнение към размера [6].

Пациентите с наследствени аортни заболявания (например синдромите на Marfan и на Loeys-Dietz) правят дисекция и руптура при по-малки диаметри поради вродена слабост на стената. Генетичните варианти модулират състава на екстрацелуларния матрикс, оцеляването на гладкомускулните клетки и сигнализацията чрез трансформиращия растежен фактор-бета (TGF- $\beta$ ), което създава риск, който морфологията сама по себе си не може да разкрие. Молекулярното изобразяване и биомаркерите оста-

aortic aneurysms) are based on observational studies that link diameter to adverse events but fail to account for the complex interactions among wall stress, tissue integrity, and hemodynamics [2]. The latest ESC guidelines from 2024 acknowledge that diameter measurement is essential but also recognise the importance of additional factors such as axial change, growth rate, and body mass index to refine risk assessment beyond diameter alone [3]. Furthermore, diameter measurements themselves are subject to technical variability (imaging method, measurement plane), which introduces additional uncertainty into risk stratification. Recent comments on diameter thresholds suggest that even when the incidence of events statistically increases at certain cut-off values (e.g., 50 mm), the absolute frequency of events may remain low compared to surgical risk – a critical consideration when weighing intervention versus observation [4].

Conventional imaging studies provide a static picture of the geometry but do not offer direct insight into wall mechanics or dynamic hemodynamics. These characteristics correlate with biomechanical vulnerability, regardless of size. Computer and imaging studies show that wall extensibility, stiffness, and localised stress distribution are better predictors of rupture than diameter alone. New modelling approaches integrating fluid-structure interaction and finite element analysis emphasise that mechanical parameters derived from imaging studies can improve risk stratification [5]. The change in size over time (growth rate) is a more dynamic indicator than the absolute diameter. Rapid expansion ( $> 0.3$  cm/year) is associated with a higher event frequency and is included in algorithms for surgical decision-making in other guidelines (e.g., ACC/AHA), reflecting the prognostic value of temporal behaviour in addition to size [6].

Patients with hereditary aortic diseases (e.g., Marfan and Loeys-Dietz syndromes) experience dissection and rupture at smaller diameters due to congenital wall weakness. Genetic variants modulate extracellular matrix composition, smooth muscle cell survival, and transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) signalling, creating a risk that morphology alone cannot reveal. Molecular imaging and bio-

ват области на активни изследвания за установяване на биологичната уязвимост.

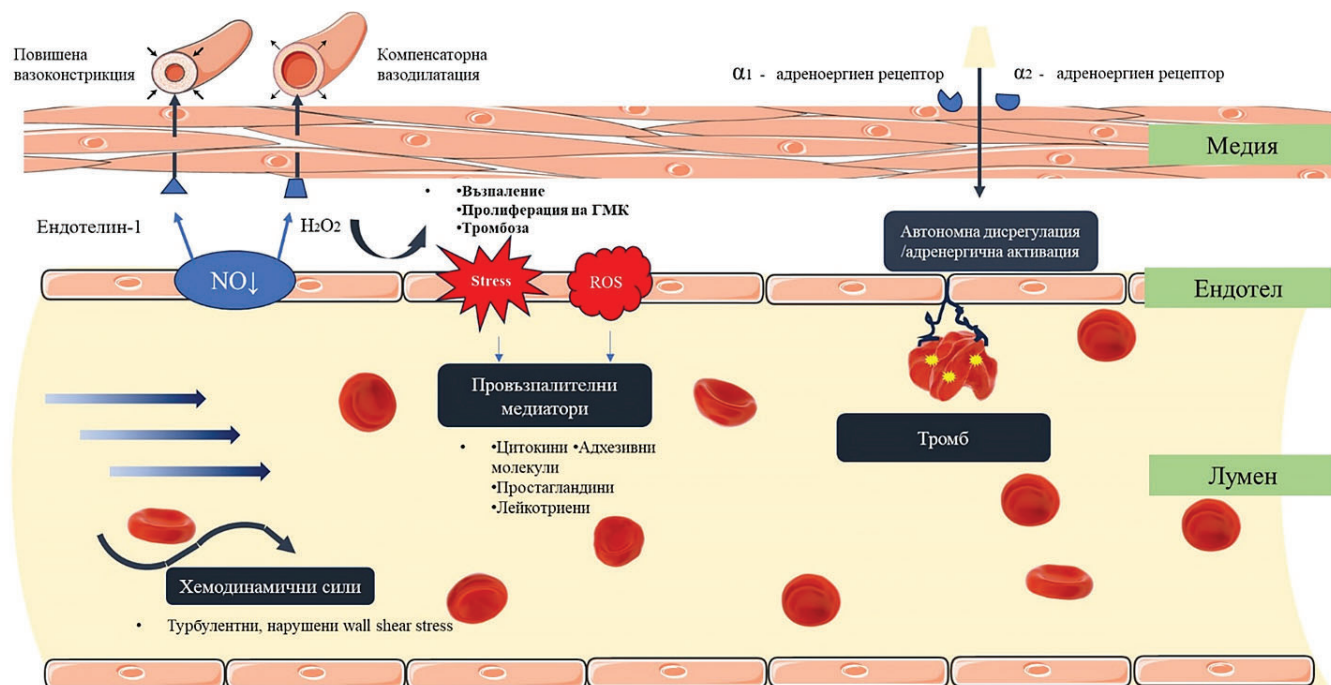
## ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ КАТО РАНЕН МЕХАНИЗЪМ

По актуални данни морфологичната оценка на напредналите аортни промени отразява късен стадий на заболяването и не може да регистрира ранните биологични процеси, определящи уязвимостта на аортната стена. В този контекст ендотелната дисфункция се очертава като централен патогенетичен механизъм, който интегрира хемодинамичните сили, възпалителната активация и оксидативния стрес и предхожда структурните промени в медията. Нарушената ендотелна хомеостаза не само допринася за аневризмалното ремоделиране, но и създава условия за остри събития като аортна дисекция независимо от абсолютния размер на съда. Основните пътища, чрез които ендотелната дисфункция води до нестабилност на аортната стена, са схематично представени на **фиг. 1**. Нарушеният отговор на ендотела към хемодинамични сили, особено нарушеният wall shear stress, водят до промяна в генната експресия, загуба на бариерна функция и проинфламаторна активация още преди развитието на морфологични изменения на аортната стена [7, 8].

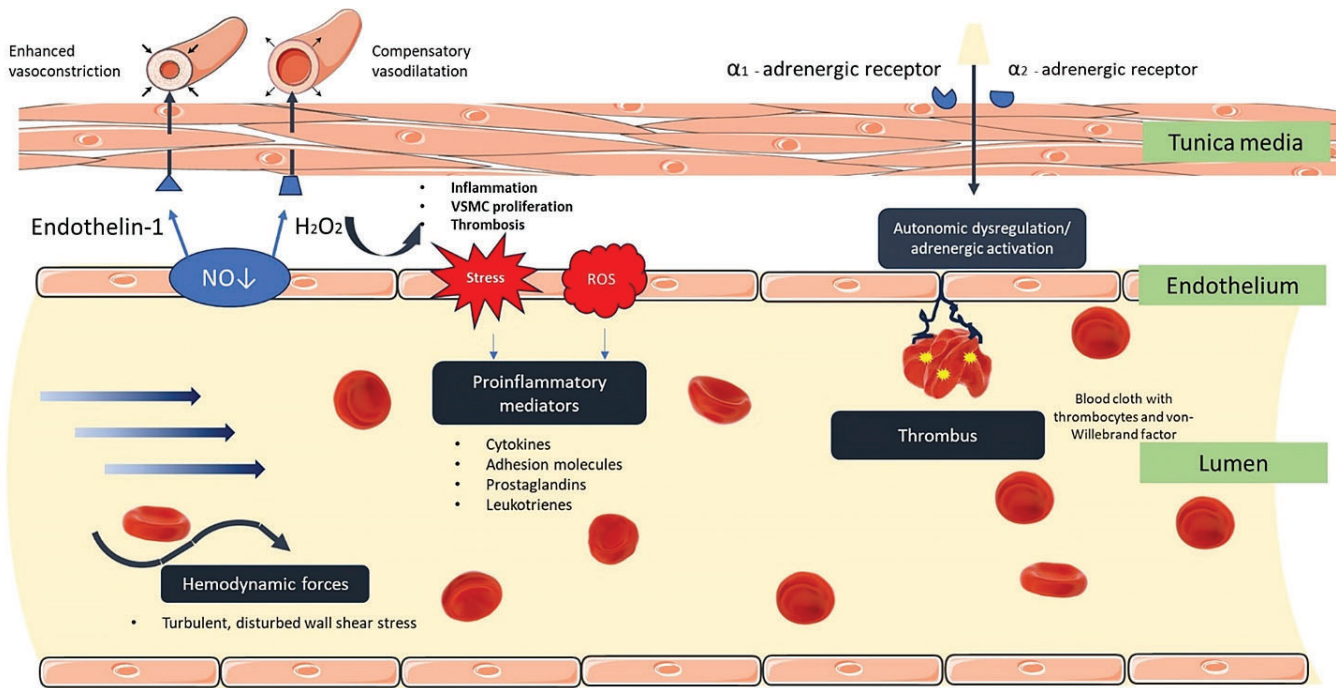
markers remain active areas of research to identify biological vulnerabilities.

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS AN EARLY MECHANISM

According to current data, morphological assessment of advanced aortic changes indicates a late stage of the disease and cannot capture the early biological processes that determine the aortic wall's vulnerability. In this context, endothelial dysfunction emerges as a central pathogenetic mechanism that integrates hemodynamic forces, inflammatory activation, and oxidative stress and precedes structural changes in the media. Impaired endothelial homeostasis not only contributes to aneurysmal remodelling but also creates conditions for acute events such as aortic dissection, regardless of the vessel's absolute size. The main pathways through which endothelial dysfunction leads to aortic wall instability are schematically presented in Figure 1. The impaired endothelial response to hemodynamic forces, especially reduced wall shear stress, leads to changes in gene expression, loss of barrier function, and proinflammatory activation, even before morphological changes in the aortic wall [7, 8].



**Фиг. 1.** Ендотелна дисфункция, оксидативен стрес и протромботична активация в съдовата стена. Намалената бионаличност на азотен оксид (NO) и повишената продукция на ендотелин-1 усилват вазоконстрикторния тонус и нарушават вазодилатацията. Нарушеният wall shear stress индуцира оксидативен стрес (ROS – reactive oxygen species, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), което активира провъзпалителни медиатори и стимулира фенотипна трансформация на гладкомускулните клетки (ГМК) в медията, като създават протромботична среда. Сумарният ефект е структурна и функционална нестабилност на аортната стена и повишен риск от аневризмално ремоделиране и дисекция. Авторска фигура, базирана на литературни източници [7, 11]. Създадена с елементи от Servier Medical Art, лиценз CC BY 3.0.



**Fig. 1.** Endothelial dysfunction, oxidative stress, and prothrombotic activation in the vascular wall. Reduced bioavailability of nitric oxide (NO) and increased endothelin-1 production enhance vasoconstrictor tone and impair vasodilation. Impaired wall shear stress induces oxidative stress (ROS – reactive oxygen species,  $H_2O_2$ ), which activates pro-inflammatory mediators and stimulates phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) in the media, creating a prothrombotic environment. The cumulative effect is structural and functional instability of the aortic wall and an increased risk of aneurysmal remodelling and dissection. The author's figure is based on literature sources [7, 11] and was created using elements from Servier Medical Art (smart.servier.com), licensed under CC BY 3.0.

Редица изследвания на генната експресия на ниво единична клетка (PHK секвениране на единични клетки – scRNA-seq) демонстрира значителна ендотелна хетерогенност в различните сегменти на торакалната аорта, като зоните с предилекция за аневризмално развитие се характеризират с повишена експресия на възпалителни, оксидативни и матрикс-ремоделиращи гени [9]. Ендотелната дисфункция при аортно заболяване се медира от сложна мрежа от рецепторни сигнални пътища, които регулират съдовия тонус, възпалението, оксидативния стрес и клетъчната хомеостаза (табл. 1).

Сред най-добре проучените са ендотелиновите рецептори (ETA/ETB), които участват в засилването на вазоконстрикцията и възпалителната активация; ангиотензин II рецепторите ( $AT_2/AT_1$ ), свързани с механотрансдукцията, ремоделирането на съдовата стена и оксидативния стрес; Toll-подобните рецептори (TLR2/TLR4), които активират вродения имуен отговор и хроничното възпаление; както и vascular endothelial growth factor (VEGF) рецепторите, играещи роля в ендотелната пропускливост и патологичната ангиогенеза. Допълнително, Notch сигнализирането (еволюционно консервиран механизъм за комуникация между съседни клетки) и TGF- $\beta$  (transforming growth factor-beta) рецепторните пътища участват в контрола на ендотелно-гладкомускулната комуникация и екстрацелуларния матриксен обмен. На този

A series of single-cell gene expression studies (single-cell RNA sequencing – scRNA-seq) have demonstrated significant endothelial heterogeneity in different segments of the thoracic aorta, with areas predisposed to aneurysmal development characterised by increased expression of inflammatory, oxidative, and matrix remodelling genes [9]. Endothelial dysfunction in aortic disease is mediated by a complex network of receptor signalling pathways that regulate vascular tone, inflammation, oxidative stress, and cellular homeostasis (Table 1).

Among the best studied are endothelin receptors (ETA/ETB), which are involved in enhancing vasoconstriction and inflammatory activation; angiotensin II receptors ( $AT_2/AT_1$ ), associated with mechanotransduction, vascular wall remodeling, and oxidative stress; Toll-like receptors (TLR2/TLR4), which activate the innate immune response and chronic inflammation; and vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors, which play a role in endothelial permeability and pathological angiogenesis. Additionally, Notch signalling (an evolutionarily conserved mechanism for communication between neighbouring cells) and TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor-beta) receptor pathways are involved in the control of endothelium-smooth muscle communication and extracellular matrix exchange. Against this

Таблица 1. Ендотелни рецепторни пътища, свързани с ендотелната дисфункция и заболявания на гръдната аорта

Table 1. Endothelial receptor pathways associated with endothelial dysfunction and diseases of the thoracic aorta

Рецептор / сигнален път	Основна функция в ендотела	Ефект върху аортната стена	Клинично значение	Тип доказателства
Receptor/signalling pathway	Major endothelium function	Effect on the aortic wall	Clinical significance	Type of evidence
ETA / ETB (ендотелинови рецептори) (endothelin receptors)	Регулация на съдовия тонус, вазоактивна сигнализация	Вазоконстрикция, възпаление, повишен wall stress	Свързани с прогресия на аневризми и съдово ремоделиране	Експериментални, клинични
	Regulation of vascular tone, vasoactive signalling	Vasoconstriction, inflammation, and increased wall stress	Related to aneurysm progression and vascular remodelling	Experimental, clinical
AT <sub>1</sub> / AT <sub>2</sub> (ангиотензин II рецептори) (angiotensin II receptors)	Механотрансдукция, ROS сигнализация	Медийна дегенерация, ЕЦМ ремоделиране	Терапевтична таргетируемост (RAS блокада)	Експериментални, клинични
	Mechanotransduction, ROS signalling	Media degeneration, ECM remodelling	Therapeutic targetability (RAS blockade)	Experimental, clinical
TLR2 / TLR4	Вроден имунен отговор	Хронично възпаление, макрофагеална инфилтрация	Активирани при аортна дисекция и възпалителни аортопатии	Експериментални, транслационни
	Innate immune response	Chronic inflammation, macrophage infiltration	Activated in aortic dissection and inflammatory aortopathies	Experimental, translational
VEGFR-2	Съдова пропускливост, ангиогенеза	Ендотелна нестабилност, възпаление	Маркер за активна съдова болест	Експериментални
	Vascular permeability, angiogenesis	Endothelial instability, inflammation	Marker for active vascular disease	Experimental
Notch (Notch1/4)	Клетъчна диференциация, ЕК-сГМК сигнализация	Нарушена комуникация ЕК-сГМК, съдова нестабилност	Свързан с наследствени аортопатии	Генетични, експериментални
	Cell differentiation, EC-VSMC signalling	Impaired EC-VSMC communication, vascular instability	Associated with hereditary aortic pathologies	Genetic, experimental
TGF- $\beta$ рецептори // receptors (TGFBR1/2)	Контрол на ЕЦМ, клетъчен растеж	Фиброзно ремоделиране, медийна слабост	Ключови при синдромни аортопатии (Marfan, Loeys-Dietz)	Генетични, клинични
	ECM control, cell growth	Fibrous remodelling, medial weakness	Key in syndromic aortopathies (Marfan, Loeys-Dietz)	Genetic, clinical
MerTK (TAM рецептор) (TAM receptor)	Ефероцитоза, противовъзпалителна защита	Потискане на ROS, възпаление и ЕЦМ деградация	Нов регулатор на стабилността на аортната стена	Експериментални, транслационни
	Efferocytosis, anti-inflammatory protection	Suppression of ROS, inflammation, and ECM degradation	New regulator of aortic wall stability	Experimental, translational

**Съкращения: // Abbreviations:** ЕК – ендотелни клетки; EC – endothelial cell; сГМК – съдови гладко мускулни клетки; VSMC – vascular smooth muscle cell; ЕЦМ – екстрацелуларен матрикс; ECM – extracellular matrix; ROS – reactive oxygen species; RAS – renin-angiotensin system

\*Докато повечето рецепторни пътища допринасят за проинфламаторни и ремоделиращи процеси, MerTK се отличава като защитен механизъм, чиято дисфункция води до ендотелна нестабилност и повишен риск от аортни събития независимо от морфологичните характеристики

\*While most receptor pathways contribute to proinflammatory and remodelling processes, MerTK stands out as a protective mechanism whose dysfunction leads to endothelial instability and an increased risk of aortic events regardless of morphological characteristics

фон, през последните години тирозин киназият рецептор Mer (MerTK), от групата TAM (Tyro3, Axl, Mer), експресиран в ендотелните и имунните клетки, се очертава като централен защитен регулатор на ендотелната хомеостаза. Оказа се, че играе централна роля в поддържането на съдовата хомеостаза, като се включва в противовъзпалителни, антиоксидантни и ефероцитозни механизми (табл. 1). Натрупващите се експериментални данни от 2024-2025 г. показват, че дефицитът или функционалното нарушение на MerTK води до персистираща ендотелна активация, засилен оксидативен стрес и нарушено елиминира-не на апоптозни клетки в аортната стена. Това съз-

background, in recent years, the tyrosine kinase receptor Mer (MerTK), a member of the TAM (Tyro3, Axl, Mer) family, expressed in endothelial cells and immune cells, has emerged as a central protective regulator of endothelial homeostasis. It has been found to play a central role in maintaining vascular homeostasis by participating in anti-inflammatory, antioxidant, and efferocytosis mechanisms (Table 1). Accumulating experimental data from 2024-2025 show that MerTK deficiency or functional impairment leads to persistent endothelial activation, increased oxidative stress, and impaired elimination of apoptotic cells in the aortic wall. This creates a chronic

дава хронична проинфламаторна микросреда, която стимулира деградацията на екстрацелуларния матрикс, фенотипната трансформация на съдовите гладкомускулни клетки и прогресивно отслабване на медията. В животински модели ендотел-специфичната загуба на MerTK ускорява развитието на аортни аневризми и повишава честотата на аортна дисекция, независимо от промените в диаметъра. Тези данни подкрепят концепцията, че MerTK-медираната ендотелна защита представлява биологичен модулатор на стабилността на аортната стена и потенциална терапевтична и прогностична цел [10].

### **ВЪЗПАЛЕНИЕ И ИМУННИ МЕХАНИЗМИ НА АОРТНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

Възпалението играе централна роля в иницирането, прогресирането и дестабилизацията на аортната болест, действайки като критична връзка между хемодинамичния стрес, ендотелната дисфункция и структурното увреждане на аортната стена. Вместо да бъде вторичен феномен, имунната активация вече се признава за основен фактор за дегенерацията на аортната стена, влияещ върху преобразуването на екстрацелуларния матрикс, поведението на гладкомускулните клетки и целостта на медията [11, 12]. Вродената имунна система е основният фактор, допринасящ за ранното възпаление на аортата. Ендотелната дисфункция и нарушеното кръвообращение стимулират активирането на рецепторите за разпознаване на модели, по-специално Toll-подобните рецептори (TLR2 и TLR4), което води до сигнализиране на ядрения фактор-кВ (NF-кВ) и освобождаване на провъзпалителни цитокини като интерлевкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлевкин-6 (IL-6) и туморен некротизиращ фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [10, 11]. Тези медиатори повишават ендотелната пропускливост, улесняват набирането на левкоцити и усилват локалните възпалителни каскади в стената на аортата [7, 9]. Макрофагите са основните ефекторни клетки в този процес. Инфилтриращите макрофаги секретират матрични металопроотеинази (MMP-2 и MMP-9), катепсини и реактивни кислородни видове (ROS), които директно разграждат еластиновите и колагеновите влакна, отслабвайки медиалния слой [11, 13]. Важно е да се отбележи, че нарушеното отстраняване на апоптоичните клетки (дефектна ефероцитоза) поддържа активацията на макрофагите и продължава хроничното възпаление, което допълнително компрометира стабилността на стената [10, 14]. Адаптивният имунитет също допринася за аортната патология, особено в напредналите стадии на заболяването и възпалителните аортопатии. CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцити, включително подгрупи Th1 и Th17, са идентифицирани в

proinflammatory microenvironment that stimulates extracellular matrix degradation, phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells, and progressive weakening of the media. In animal models, endothelial-specific loss of MerTK accelerates the development of aortic aneurysms and increases the incidence of aortic dissection, regardless of changes in diameter. These data support the concept that MerTK-mediated endothelial protection represents a biological modulator of aortic wall stability and a potential therapeutic and prognostic target [10].

### **INFLAMMATION AND IMMUNE MECHANISMS IN AORTIC DISEASES**

Inflammation plays a central role in the initiation, progression, and destabilisation of aortic disease, acting as a critical link between hemodynamic stress, endothelial dysfunction, and structural damage to the aortic wall. Rather than being a secondary phenomenon, immune activation is now recognised as a major factor in aortic wall degeneration, influencing extracellular matrix (ECM) remodelling, smooth muscle cell (SMC) behaviour, and media integrity [11, 12]. The innate immune system is the primary driver of early aortic inflammation. Endothelial dysfunction and impaired blood circulation stimulate the activation of pattern recognition receptors, particularly Toll-like receptors (TLR2 and TLR4), leading to signalling of nuclear factor-кВ (NF-кВ) signalling and the release of proinflammatory cytokines such as interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), and tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [10, 11]. These mediators increase endothelial permeability, facilitate leukocyte recruitment, and enhance local inflammatory cascades in the aortic wall [7, 9]. Macrophages are the main effector cells in this process. Infiltrating macrophages secrete matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9), cathepsins, and reactive oxygen species (ROS), which directly degrade elastin and collagen fibres, weakening the medial layer [11, 13]. It is important to note that impaired removal of apoptotic cells (defective efferocytosis) maintains macrophage activation and perpetuates chronic inflammation, further compromising wall stability [10, 14]. Adaptive immunity also contributes to aortic pathology, especially in advanced stages of the disease and inflammatory aortopathies. CD4<sup>+</sup> T lymphocytes, including Th1 and Th17 subgroups, have been identified in

аневризмална и дисекирана аортна тъкан, където те стимулират възпалението чрез сигнализиране на интерферон- $\gamma$  и IL-17. В адвентицията са описани В-клетки и третични лимфоидни структури, което предполага локализиране на имунни реакции, предизвикани от антигени, които могат да поддържат дългосрочна възпалителна активност [15].

Възпалителните медиатори оказват дълбоко влияние върху биологията на гладкомускулните клетки, предизвиквайки фенотипно преминаване от контрактилно към синтетично и проинфламаторно състояние, като по този начин намаляват структурната опора на аортната стена [11, 13]. Апоптозата на гладкомускулните клетки, предизвикана от цитокини, и деградацията на екстрацелуларния матрикс, медирана от протеази, представляват ключови механизми, лежащи в основата на изтъняването на медията и образуването на аневризма [11, 13]. Освен имунната активация, дефектната регресия на възпалителния процес все повече се признава като определящ фактор за прогресирането на заболяването. Противовъзпалителните и резолуционните сигнални пътища, вкл. тези, медиранни от TAM рецепторите, ограничават прекомерната имунна активация. Експерименталните данни от нарушената MerTK-зависима ефероцитоза, спомената по-горе, води до персистираща ендотелиална активация, оксидативен стрес и усилване на възпалителните сигнали, като по този начин ускорява дегенерацията на аортната стена [10, 14]. Тези открития подчертават, че аортната болест отразява не само прекомерно възпаление, но и неуспех на ендогенните имунни контролни механизми.

Като цяло, възпалителните и имунните механизми предоставят биологично обяснение за възникването на неблагоприятни аортни събития, независимо от диаметъра на аортата. Активното възпаление отслабва аортната стена на молекулярно и клетъчно ниво, много преди да станат видими явните морфологични промени, което подкрепя концепцията, че морфологията сама по себе си е недостатъчна за стратифициране на риска [11, 15]. Тази парадигма е отразена в Насоките на ESC от 2024 г., които подчертават функционалните, биологичните и клиничните модификатори при оценката и лечението на аортните заболявания [16].

### **АОРТНА РИГИДНОСТ КАТО КЛИНИЧЕН ФЕНОТИП И ИНТЕГРАТОР НА АОРТНО ЗАБОЛЯВАНЕ**

Аортната ригидност е клинично достъпен и измерим маркер, който интегрира кумулативните ефекти от ендотелната дисфункция, хроничното възпаление, имунната активация и структурното преобразуване

aneurysmal and dissected aortic tissue, where they stimulate inflammation by signalling interferon- $\gamma$  and IL-17. B cells and tertiary lymphoid structures have been described in the adventitia, suggesting localised immune responses triggered by antigens that may sustain long-term inflammatory activity [15].

Inflammatory mediators profoundly influence smooth muscle cell biology, driving a phenotypic shift from a contractile to a synthetic and proinflammatory state, thereby reducing the structural support of the aortic wall [11, 13]. Apoptosis of smooth muscle cells induced by cytokines and protease-mediated degradation of the extracellular matrix are key mechanisms underlying media thinning and aneurysm formation [11, 13]. In addition to immune activation, defective regression of the inflammatory process is increasingly recognised as a determining factor in disease progression. Anti-inflammatory and resolution signalling pathways, including those mediated by TAM receptors, limit excessive immune activation. Experimental data from the impaired MerTK-dependent efferocytosis mentioned above lead to persistent endothelial activation, oxidative stress, and amplification of inflammatory signals, thereby accelerating aortic wall degeneration [10, 14]. These findings emphasise that aortic disease reflects not only excessive inflammation but also failure of endogenous immune control mechanisms.

Overall, inflammatory and immune mechanisms provide a biological explanation for the occurrence of adverse aortic events, regardless of aortic diameter. Active inflammation weakens the aortic wall at the molecular and cellular level long before obvious morphological changes become visible, supporting the concept that morphology alone is insufficient for risk stratification [11, 15]. This paradigm is reflected in the 2024 ESC Guidelines, which emphasise functional, biological, and clinical modifiers in the assessment and treatment of aortic diseases [16].

### **AORTIC STIFFNESS AS A CLINICAL PHENOTYPE AND INTEGRATOR OF AORTIC DISEASE**

Aortic stiffness is a clinically accessible and measurable marker that integrates the cumulative effects of endothelial dysfunction, chronic inflammation, immune activation, and aortic wall remodelling into a

на аортната стена в един функционален параметър. Сред наличните индекси, скоростта на пулсовата вълна (PWV) между каротидната и феморалната артерия се счита за златен стандарт за оценка на състоянието на аортата, като отразява както хроничните структурни промени, така и динамичните промени в съдовия тонус, медиирани от ендотелните и възпалителните пътища и неврохуморалната регулация [17, 18, 19]. Повишената аортна ригидност има сериозни хемодинамични последици. Чрез ускоряване на разпространението на пулсовата вълна и насърчаване на ранното отражение на вълната, тя увеличава централното систолно артериално налягане и следнатоварването на лявата камера, като едновременно с това намалява диастолното налягане и коронарната перфузия [18, 20]. Този двоен ефект предоставя механично обяснение за силната връзка между артериалната ригидност и неблагоприятните сърдечносъдови събития, особено при състояния, характеризирани се с ендотелиална дисфункция и съдово възпаление. Въпреки че аортната ригидност и скоростта на пулсовата вълна (PWV) са добре валидирани маркери за съдово увреждане и сърдечносъдов риск, приложението им в рутинната клинична практика в България остава ограничено. Изследването се извършва предимно в университетски кардиологични центрове, специализирани лаборатории по функционална съдова диагностика и в рамките на научни проекти. Ограничената достъпност на апаратура, липсата на реимбурсация от НЗОК и отсъствието на широко приети национални референтни стойности са основните фактори, които възпрепятстват по-широкото внедряване на PWV като рутинен инструмент за стратификация на сърдечносъдовия риск.

Клинично, повишената аортна ригидност е независимо свързана с повишен риск от инсулт, коронарна болест и хронично бъбречно заболяване, дори и след коригиране на традиционните рискови фактори, вкл. брахиално-измереното кръвно налягане [17, 19, 21]. Тези връзки подчертават, че аортната ригидност отразява аспекти на съдовата уязвимост, които не се отразяват само от конвенционалните измервания на кръвното налягане. Важно е да се отбележи, че твърдостта се влияе значително от артериалната хипертония, стареене и системни възпалителни състояния, при които продължителната ендотелна активация, оксидативният стрес и преобразуването на екстрацелуларния матрикс се комбинират и ускоряват функционалното стареене на артериите [15, 18].

От практическа гледна точка, аортната ригидност дава обяснение на един често срещан клиничен парадокс: защо пациенти с подобни стойности на кръвното налягане могат да имат значително

single functional parameter. Among the available indices, pulse wave velocity (PWV) between the carotid and femoral arteries is considered the gold standard for assessing aortic status, reflecting both chronic structural changes and dynamic changes in vascular tone mediated by endothelial and inflammatory pathways and neurohumoral regulation [17, 18, 19]. Increased aortic stiffness has serious hemodynamic consequences. By accelerating pulse wave propagation and promoting early wave reflection, it increases central systolic blood pressure and left ventricular afterload, while simultaneously decreasing diastolic pressure and coronary perfusion [18, 20]. This dual effect provides a mechanical explanation for the strong association between arterial stiffness and adverse cardiovascular events, particularly in conditions characterised by endothelial dysfunction and vascular inflammation. Although aortic stiffness and pulse wave velocity (PWV) are well-validated markers of vascular damage and cardiovascular risk, their application in routine clinical practice in Bulgaria remains limited. The examination is mainly performed in university cardiology centres, specialised laboratories for functional vascular diagnostics, and within the framework of scientific projects. Limited access to equipment, lack of reimbursement by the National Health Insurance Fund, and the absence of widely accepted national reference values are the main factors hindering the wider implementation of PWV as a routine tool for cardiovascular risk stratification.

Clinically, increased aortic stiffness is independently associated with an increased risk of stroke, coronary artery disease, and chronic kidney disease, even after adjusting for traditional risk factors, including brachial blood pressure [17, 19, 21]. These associations highlight that aortic stiffness reflects aspects of vascular vulnerability that are not captured by conventional blood pressure measurements alone. It is important to note that stiffness is significantly influenced by arterial hypertension, ageing, and systemic inflammatory conditions, in which prolonged endothelial activation, oxidative stress, and extracellular matrix remodelling combine to accelerate arterial functional ageing [15, 18].

From a practical point of view, aortic stiffness explains a common clinical paradox: why patients with similar blood pressure values can have significantly different cardiovascular outcomes. Differences in

различни сърдечносъдови резултати. Разликите в аортната ригидност отразяват вариабилността в съдовата биология, възпалителната тежест и здравето на ендотела, което се превръща в различно систолно натоварване, коронарна перфузия и увреждане на крайните органи, въпреки сравнимите нива на кръвно налягане [19, 20]. В този контекст аортната ригидност може да служи като специфичен за пациента интегратор на кумулативното съдово увреждане. Тези наблюдения подкрепят нововъзникващата концепция за терапия, насочена към аортната ригидност, при която оценката на твърдостта на аортната стена може да допълни контрола на кръвното налягане при идентифицирането на лица с висок риск и адаптирането на интензивността на лечението. Въпреки че проспективните интервенционни данни все още са ограничени, включването на артериалната твърдост в клиничното вземане на решения е обещаваща стъпка към по-персонализирана стратификация и управление на аортния съдов риск [16, 17].

Ендотелната дисфункция играе ключова роля за уплътняването и ригидността на аортната стена чрез намалена биодостъпност на азотен оксид, повишен оксидативен стрес и нарушена механотрансдукция, което води до промяна във високоеластичните свойства на стена [17, 22]. Успоредно с това възпалителните и имунните механизми способстват за фрагментирането на еластина, натрупването на колаген и дезорганизацията на медията, което води до загуба на аортна еластичност [15, 23]. Важно е да се отбележи, че дефектното разрешаване на възпалението – вкл. нарушената ефероцитоза и антивъзпалителна сигнализация – допълнително поддържа съдовото възпаление и ускорява функционалното влошаване на аортата [14, 23]. От клинична гледна точка аортната ригидност обединява както тежестта на заболяването, така и неговата активност; може да се определи като мост между молекулярната патология и клиничното проявление на аортното заболяване; индикира функционалните последиствия от биологичната уязвимост, като допълва морфологията, базирана на образни изследвания, и помага да се обясни защо аортните събития често възникват при диаметри под конвенционалните прагове за интервенция [7, 16, 18].

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ АОРТНА РИГИДНОСТ И КОРОНАРНА ПЕРФУЗИЯ**

Дисфункцията на аортния ендотел допринася пряко за повишената артериална ригидност, което води до съществени промени в централната хемодинамика. При втвърдяване на аортата скоростта на пулсовата вълна се увеличава, а отразените пулсови вълни се връщат по-рано – по време на систола

aortic stiffness reflect variability in vascular biology, inflammatory burden, and endothelial health, which translate into differences in systolic load, coronary perfusion, and end-organ damage despite comparable blood pressure levels [19, 20]. In this context, aortic stiffness may serve as a patient-specific integrator of cumulative vascular damage. These observations support the emerging concept of aortic stiffness-targeted therapy, in which assessment of aortic wall stiffness may complement blood pressure control to identify high-risk individuals and tailor treatment intensity. Although prospective interventional data are still limited, the inclusion of arterial stiffness in clinical decision-making represents a promising step toward more personalised stratification and management of aortic vascular risk. [16, 17].

Endothelial dysfunction plays a key role in the thickening and rigidity of the aortic wall by reducing nitric oxide bioavailability, increasing oxidative stress, and impairing mechanotransduction, thereby altering the wall's viscoelastic properties [17, 22]. In parallel, inflammatory and immune mechanisms contribute to elastin fragmentation, collagen accumulation, and media disorganisation, leading to aortic elasticity loss [15, 23]. It is important to note that defective resolution of inflammation – including impaired efferocytosis and impaired anti-inflammatory signalling – further sustains vascular inflammation and accelerates functional deterioration of the aorta [14, 23]. From a clinical perspective, aortic stiffness combines both disease severity and activity; it can be defined as a bridge between molecular pathology and the clinical manifestation of aortic disease; it indicates the functional consequences of biological vulnerability, complementing morphology based on imaging studies, and helps explain why aortic events often occur at diameters below conventional thresholds for intervention [7, 16, 18].

### **INTERACTION BETWEEN AORTIC STIFFNESS AND CORONARY PERFUSION**

Aortic endothelial dysfunction directly contributes to increased arterial stiffness, thereby altering central hemodynamics. When the aorta hardens, the pulse wave velocity increases, and the reflected pulse waves return earlier, during systole rather than diastole. This leads to an increase in central

та, вместо в диастолата. Това води до повишаване на централното систолно налягане и понижаване на диастолното, с директни последици за органната перфузия, включително коронарния кръвоток [24]. Тъй като коронарната перфузия се осъществява предимно по време на диастолата, понижено диастолно налягане компрометираща миокардното кръвоснабдяване, особено в субендокардните слоеве, които са най-уязвими към исхемия. Този механизъм предоставя патофизиологично обяснение за честото наличие на миокардна исхемия и необструктивна коронарна болест при пациенти с повишена аортна ригидност и ендотелна дисфункция [25]. По този начин аортата изпълнява непряка, но критична роля в снабдяването на миокарда с кислород, разширявайки значението си далеч отвъд механиката на големите артерии.

### **ВЪЗДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ СЛЕДНАТОВАРВАНЕТО НА ЛЯВАТА КАМЕРА И СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ СЪС ЗАПАЗЕНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ**

Наред с нарушената коронарна перфузия, повишената аортна ригидност оказва съществено влияние върху следнатоварването на лявата камера чрез промени в централната хемодинамика и артериално-левокамерното взаимодействие. Загубата на аортна еластичност, често свързана с ендотелна дисфункция и хронично възпаление, води до ускорено връщане на отразените пулсови вълни по време на систолата, което увеличава централното систолно налягане и миокардния стрес [26, 27]. В резултат лявата камера е подложена на хронично повишено следнатоварване, което стимулира концентрично ремоделиране, хипертрофия и интерстициална фиброза. С напредването на тези структурни промени се нарушава активната релаксация и диастолното пълнене на лявата камера, което създава предпоставки за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFpEF). Важно е, че този процес може да прогресира независимо от стойностите на периферното артериално налягане, тъй като централното следнатоварване и пулсовото налягане се влияят в значителна степен от аортната ригидност [27, 28]. Това обяснява защо пациенти с привидно добре контролирана хипертония могат да развият HFpEF при наличие на напреднало съдово стареене и ендотелна дисфункция. В този контекст ендотелната дисфункция и аортната ригидност се очертават като ключови патофизиологични фактори в развитието на HFpEF, свързвайки съдовото стареене, системното възпаление и миокардната дисфункция в единен механистичен модел. Тази

systolic pressure and a decrease in diastolic pressure, with direct consequences for organ perfusion, including coronary blood flow [24]. Since coronary perfusion occurs mainly during diastole, decreased diastolic pressure compromises myocardial blood supply, especially in the subendocardial layers, which are most vulnerable to ischemia. This mechanism provides a pathophysiological explanation for the frequent occurrence of myocardial ischemia and non-obstructive coronary artery disease in patients with increased aortic stiffness and endothelial dysfunction [25]. Thus, the aorta plays an indirect but critical role in supplying oxygen to the myocardium, extending its importance far beyond the mechanics of large arteries.

### **IMPACT ON LEFT VENTRICULAR AFTERLOAD AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION**

Along with impaired coronary perfusion, increased aortic stiffness significantly affects left ventricular afterload through changes in central hemodynamics and arterial-left ventricular interactions. The loss of aortic elasticity, often associated with endothelial dysfunction and chronic inflammation, leads to an accelerated return of reflected pulse waves during systole, thereby increasing central systolic pressure and myocardial stress [26, 27]. As a result, the left ventricle is subjected to chronic increased afterload, which stimulates concentric remodelling, hypertrophy, and interstitial fibrosis. As these structural changes progress, active relaxation and diastolic filling of the left ventricle are impaired, creating conditions for the development of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Importantly, this process can progress independently of peripheral arterial pressure values, as central afterload and pulse pressure are significantly influenced by aortic stiffness [27, 28]. This explains why patients with seemingly well-controlled hypertension can develop HFpEF in the presence of advanced vascular aging and endothelial dysfunction. In this context, endothelial dysfunction and aortic stiffness emerge as key pathophysiological factors in the development of HFpEF, linking vascular aging, systemic inflammation, and myocardial dysfunction into a unified mechanistic model. This

парадигма на съдово-вентрикуларно свързване подкрепя концепцията, че HFpEF е, поне отчасти, заболяване на аортата и големите артерии, а не изолирано миокардно нарушение [29].

## ОБОБЩЕНИЕ

Аортните заболявания представляват сложен и динамичен процес, в който структурните промени са късен израз на ранни функционални и биологични нарушения на съдовата стена. Натрупващите се данни показват, че ендотелната дисфункция и хроничното възпаление играят централна роля в иницирането и прогресията на аортната патология, като водят до нарушена механотрансдукция, оксидативен стрес и деградация на екстрацелуларния матрикс. Тези процеси не се улавят от стандартната морфологична оценка, основана единствено на диаметъра на аортата. Повишената аортна ригидност се очертава като функционален интегратор на съдовото стареене, възпалителната активност и ендотелната нестабилност. Чрез влиянието си върху централната хемодинамика тя увеличава следнатоварването на лявата камера, нарушава диастолната коронарна перфузия и създава условия за миокардна исхемия и развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Тези ефекти могат да се проявяват независимо от стойностите на периферното артериално налягане, което подчертава ограниченията на конвенционалния клиничен подход. В този контекст аортата не следва да се разглежда единствено като пасивен проводник на кръвния поток, а като активен регулатор на сърдечно-съдовата функция, който влияе върху миокардната перфузия, натоварването и клиничния изход. Интегрирането на функционални маркери като аортната ригидност, заедно с оценка на ендотелната и възпалителната активност, има потенциала да подобри индивидуалната рисковата стратификация и да обясни защо неблагоприятни събития често настъпват при пациенти без значима аортна дилатация. Този многопластов подход отразява съвременната парадигма, че морфологията сама по себе си е недостатъчна за адекватна прогностична оценка на аортното заболяване.

*He e деклариран конфликт на интереси*

## Библиография/References

1. Sharples L, Sastry P, Freeman C, et al. Aneurysm growth, survival, and quality of life in untreated thoracic aortic aneurysms: the effective treatments for thoracic aortic aneurysms study. *Eur Heart J*. 2022; 43(25):2356-2369. doi: 10.1093/eurheartj/ehab784.
2. Creamer TJ, Bramel EE, MacFarlane EG. Insights on the Pathogenesis of Aneurysm through the Study of Hereditary

paradigm of vascular-ventricular coupling supports the concept that HFpEF is, at least in part, a disease of the aorta and large arteries rather than an isolated myocardial disorder [29].

## SUMMARY

Aortic diseases represent a complex and dynamic process in which structural changes are a late manifestation of early functional and biological disturbances of the vascular wall. Accumulating evidence indicates that endothelial dysfunction and chronic inflammation play a central role in the initiation and progression of aortic pathology, leading to impaired mechanotransduction, oxidative stress, and extracellular matrix degradation. These processes are not captured by standard morphological assessment based solely on aortic diameter. Increased aortic stiffness is emerging as a functional integrator of vascular ageing, inflammatory activity, and endothelial instability. Through its effect on central hemodynamics, it increases left ventricular afterload, impairs diastolic coronary perfusion, and creates conditions for myocardial ischemia and the development of heart failure with preserved ejection fraction. These effects can occur regardless of peripheral arterial pressure, highlighting the limitations of the conventional clinical approach. In this context, the aorta should not be viewed solely as a passive conduit for blood flow, but as an active regulator of cardiovascular function that influences myocardial perfusion, workload, and clinical outcome. The integration of functional markers, such as aortic stiffness, with an assessment of endothelial and inflammatory activity has the potential to improve individual risk stratification and explain why adverse events often occur in patients without significant aortic dilatation. This multifaceted approach reflects the current paradigm that morphology alone is insufficient for adequate prognostic assessment of aortic disease.

*No conflict of interest was declared*

Aortopathies. *Genes* (Basel). 2021;12(2):183. doi: 10.3390/genes12020183.

3. Mazzolai L, Lanzi S, Rodriguez-Palomares J. The '10 Commandments' for 2024 guidelines on peripheral artery and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2025;46(30):2947-2949. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf357.

4. Milleron O, Eliahou L, Jondeau G. There is insufficient evidence to lower the threshold for prophylactic aortic surgery. *Eur Heart J*. 2024;45(8):632. doi: 10.1093/eurheartj/ehad690.

5. Li DS, Goswami S, Cao Q, et al. Importance of localized dilatation and distensibility in identifying determinants of thoracic aortic aneurysm with neural operators. *PLoS Comput Biol.* 2025;21(10):e1013550. doi: 10.1371/journal.pcbi.1013550.
6. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, et Peer Review Committee Members. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;146(24):e334-e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000001106.
7. Verstraeten A, Fedoryshchenko I, Loeys B. The emerging role of endothelial cells in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm and dissection. *Eur Heart J.* 2023;44(14):1262-1264. doi: 10.1093/eurheartj/ehac771.
8. Yang X, Xu C, Yao F, et al. Targeting endothelial tight junctions to predict and protect thoracic aortic aneurysm and dissection. *Eur Heart J.* 2023;44(14):1248-1261. doi: 10.1093/eurheartj/ehac823.
9. Brückner A, Brandtner A, Rieck S, et al. Site-specific genetic and functional signatures of aortic endothelial cells at aneurysm predilection sites in healthy and AngII ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Angiogenesis.* 2024;27(4):719-738. doi: 10.1007/s10456-024-09933-9.
10. Wu J, Liu S, Banerjee O, et al. Disturbed flow impairs MerTK-mediated efferocytosis in aortic endothelial cells during atherosclerosis. *Theranostics.* 2024;14(6):2427-2441. doi: 10.7150/thno.93036.
11. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):802-12. doi: 10.1038/nrm3896.
12. Wang Q, Yesitayi G, Liu B, et al. Targeting metabolism in aortic aneurysm and dissection: from basic research to clinical applications. *Int J Biol Sci.* 2023;19(12):3869-3891. doi: 10.7150/ijbs.85467.
13. Yang Q, Saaoud F, Lu Y, et al. Innate immunity of vascular smooth muscle cells contributes to two-wave inflammation in atherosclerosis, twin-peak inflammation in aortic aneurysms and trans-differentiation potential into 25 cell types. *Front Immunol.* 2024;14:1348238. doi: 10.3389/fimmu.2023.1348238.
14. Kimura K, Motoyama E, Kanki S, et al. Novel Aortic Dissection Model Links Endothelial Dysfunction and Immune Infiltration. *Circ Res.* 2025;137(1):26-42. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.125.326230.
15. Cho MJ, Lee MR, Park JG. Aortic aneurysms: current pathogenesis and therapeutic targets. *Exp Mol Med.* 2023;55(12):2519-2530. doi: 10.1038/s12276-023-01130-w.
16. Mazzolai L, Teixeira-Tura G, Lanzi S, et ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3538-3700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179.
17. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
18. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7:544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
19. Spronck B, Terentes-Printzios D, Avolio AP, et al. 2024 Recommendations for Validation of Noninvasive Arterial Pulse Wave Velocity Measurement Devices. *Hypertension.* 2024;81(1):183-192. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21618.
20. Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008;2(1):13-24. doi: 10.1177/1753944707086652.
21. Karanasios E, Hannah S, Ryan-Stewart H, et al. Arterial Stiffness and Wave Reflection Responses Following Heavy and Moderate Load Resistance Training Protocols. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2025;27(4):e70020. doi: 10.1111/jch.70020.
22. Charbonier FW, Zamani M, Huang NF. Endothelial Cell Mechanotransduction in the Dynamic Vascular Environment. *Adv Biosyst.* 2019;3(2):e1800252. doi: 10.1002/adbi.201800252.
23. Buja LM, Zhao B, Vela D, et al. Pathobiology of Aortic Aneurysms and Dissections: Synthesis of Recent Investigations and Evolving Insights. *JACC Adv.* 2025;4(5):101682. doi: 10.1016/j.jacadv.2025.101682.
24. Regnault V, Lacolley P, Laurent S. Arterial Stiffness: From Basic Primers to Integrative Physiology. *Annu Rev Physiol.* 2024; 86:99-121. doi: 10.1146/annurev-physiol-042022-031925.
25. Herzog MJ, Müller P, Lechner K, et al. Arterial stiffness and vascular aging: mechanisms, prevention, and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):282. doi: 10.1038/s41392-025-02346-0.
26. Moya A, Buytaert D, Penicka M, et al. State-of-the-Art: Non-invasive Assessment of Left Ventricular Function Through Myocardial Work. *J Am Soc Echocardiogr.* 2023;36(10):1027-1042. doi: 10.1016/j.echo.2023.07.002.
27. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res.* 2021;128(7):864-886. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
28. Kim HL, Jo SH. Arterial Stiffness and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Korean Med Sci.* 2024;39(23):e195. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e195.
29. Campbell P, Rutten FH, Lee MM, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: everything the clinician needs to know. *Lancet.* 2024;403(10431):1083-1092. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02756-3. Epub 2024 Feb 14. Erratum in: *Lancet.* 2024;403(10431):1026. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00494-X.