

Оценка корреляционных связей между уровнем асимметричного диметиларгинина и показателями эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с острым коронарным синдромом

К.Ю. Кузьмичев, О.С. Полунина, Л.П. Воронина,
Е.А. Полунина
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава
России, Астрахань

Цель исследования. Изучить и проанализировать корреляционные связи между уровнем асимметричного диметиларгинина и показателями эндотелий-зависимой вазодилатации в сравнительном аспекте у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. **Материалы и методы.** Было обследовано 104 пациента с диагнозом направления острый коронарный синдром. Из 104 пациентов у 41 была диагностирована нестабильная стенокардия и у 63 – острый инфаркт миокарда. Среди пациентов с нестабильной стенокардией было 15 пациентов с впервые возникшей стенокардией и 26 пациентов – с прогрессирующей стенокардией. В качестве группы контроля были обследованы 20 соматически здоровых лиц. Для исследования показателей эндотелий-зависимой вазодилатации был проведен ионофоретический тест с 5% ацетилхолином. Уровень асимметричного диметиларгинина определялся методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Значение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации и уровень асимметричного диметиларгинина у обследуемых пациентов с острым коронарным синдромом имели статистически значимые различия с группой контроля. Значение показателя T_{max} вазодилатации и уровень асимметричного диметиларгинина у обследуемых пациентов с острым коронарным синдромом было статистически значимо выше, чем в группе контроля, а значение T восстановления кровотока статистически значимо ниже, чем в группе контроля. Между значением показателей эндотелий-зависимой вазодилатации и уровнем асимметричного диметиларгинина были выявлены корреляционные взаимосвязи разной силы. **Заключение.** У всех обследованных пациентов с острым коронарным синдромом выявленное изменение значения показателей эндотелий-зависимой вазодилатации ассоциировано с изменением уровня асимметричного диметиларгинина. Сила выявленных взаимосвязей была больше у пациентов с острым инфарктом миокарда по сравнению с пациентами с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией, что может быть обусловлено влиянием резорбционно-некротического синдрома, потен-

цирующего усиление системного воспаления и повреждение эндотелия микрососудов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, асимметричный диметиларгинин, эндотелий-зависимая вазодилатация, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда.

Correlation Assessment between Asymmetric Dimethylarginine Level and Endothelium-Dependent Vasodilation Indicators in Patients with Acute Coronary Syndrome

K.Yu.Kuzmichev, O.S.Polunina, L.P.Voronina,
E.A.Polunina
Astrakhan State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Astrakhan

Aim. To study and analyze correlations between asymmetric dimethylarginine level and endothelium-dependent vasodilation indicators in a comparative aspect in patients with unstable angina and acute myocardial infarction. **Materials and methods.** 104 patients with acute coronary syndrome were examined. Out of 104 patients, 41 had unstable angina and 63 had acute myocardial infarction. Among patients with unstable angina, there were 15 patients with new-onset angina and 26 patients with progressive angina. 20 somatically healthy individuals were examined as a control group. Ionophoretic test with 5% acetylcholine was used to study the endothelium-dependent vasodilation indicators. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the level of asymmetric dimethylarginine. **Results.** The values of endothelium-dependent vasodilation indicators and the level of asymmetric dimethylarginine in all examined patients with acute coronary syndrome had statistically significant differences compared to the control group. The value of the T_{max} vasodilation indicator and the level of asymmetric dimethylarginine in the examined patients with acute coronary syndrome were statistically significantly higher than in the control group, and the value of TREC blood flow indicator was statistically significantly lower than in the control group. Correlations of different strengths were found between the values of endothelium-dependent vasodilation indicators and the level of asymmetric dimethylarginine. **Conclusion.** A change in the value of endothelium-dependent vasodilation indicators was associated with a change in the level of asymmetric dimethylarginine in all examined patients with acute coronary syndrome. The strength of the revealed correlations was greater in patients with acute myocardial infarction compared with the patients with new-onset and progressive angina; it may be due to the influence of resorption-necrotic syndrome, which potentiates increased systemic inflammation and damage to the microvascular endothelium.

Keywords: acute coronary syndrome, asymmetric dimethylarginine, endothelium-dependent vasodilation, unstable angina, acute myocardial infarction.

Актуальность

Изучением функционального состояния микрососудистого эндотелия и поиском высокопрогностических маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) у

Показатель	Пациенты с впервые возникшей стенокардией (n=10)	Пациенты с прогрессирующей стенокардией (n=26)	Пациенты с острым ИМ (n=63)	Критический уровень статистической значимости (p-value)
Возраст, лет	49,0 [46,0; 57,0]	50,0 [46,0; 59,0]	51,0 [48,0; 59,0]	$p_{1-2}=0,148$ $p_{1-3}=0,141$ $p_{2-3}=0,341$
Пол, n				
ж	2 (13%)	4 (15%)	17 (27%)	χ^2 с п. Йетса=0,09; df=1; $p_{1-2}=0,764$ χ^2 с п. Йетса=0,31; df=1; $p_{1-3}=0,577$ χ^2 с п. Йетса=0,45; df=1; $p_{2-3}=0,504$
м	13 (87%)	22 (85%)	46 (73%)	$\chi^2=0,01$; df=1; $p_{1-2}=0,960$ $\chi^2=0,16$; df=1; $p_{1-3}=0,687$ $\chi^2=0,18$; df=1; $p_{2-3}=0,672$
Длительность ишемической болезни сердца в анамнезе, лет	5,1 [4,1; 5,4]	5,3 [4,9; 5,5]	7,8 [7,3; 8,4]	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (по NYHA), n				
I ФК	4 (27%)	6 (23%)	19 (30%)	χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; $p_{1-2}=0,869$ χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; $p_{1-3}=0,916$ χ^2 с п. Йетса=0,07; df=1; $p_{2-3}=0,794$
II ФК	11 (73%)	20 (77%)	44 (70%)	$\chi^2=0,01$; df=1; $p_{1-2}=0,923$ $\chi^2=0,01$; df=1; $p_{1-3}=0,912$ $\chi^2=0,07$; df=1; $p_{2-3}=0,786$
Артериальная гипертензия в анамнезе, n	7 (47%)	13 (50%)	34 (54%)	χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; $p_{1-2}=0,871$ χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; $p_{1-3}=0,968$ $\chi^2=0,04$; df=1; $p_{2-3}=0,849$
Фибрилляция предсердий пароксизмальная форма, n	5 (33%)	9 (34%)	7 (11%)	χ^2 с п. Йетса=0,07; df=1; $p_{1-2}=0,792$ χ^2 с п. Йетса=1,87; df=1; $p_{1-3}=0,172$ χ^2 с п. Йетса=3,33; df=1; $p_{2-3}=0,068$
Желудочковая экстрасистолия, n	5 (33%)	8 (31%)	14 (22%)	χ^2 с п. Йетса=0,04; df=1; $p_{1-2}=0,836$ χ^2 с п. Йетса=0,14; df=1; $p_{1-3}=0,713$ χ^2 с п. Йетса=0,15; df=1; $p_{2-3}=0,694$
Примечание. Критический уровень статистической значимости различий $p \leq 0,05$.				

пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями уже много лет занимается большое число ученых и клиницистов во всем мире [1–3]. Острый коронарный синдром (ОКС), который занимает ведущее место по показателям смертности среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, не является исключением [4, 5].

Доказано, что у пациентов с ОКС для целого ряда факторов сердечно-сосудистого риска потенциальной точкой патологического воздействия является именно микрососудистый эндотелий с дальнейшим нарушением его функционального состояния [6–9]. Также доказано, что эндотелий сосудов является основной мишенью для медиаторов воспаления, повышение уровня которых является главным патогенетическим звеном ОКС [10–12].

Одним из маркеров воспаления, уровень которого повышается у пациентов с ОКС и способствующим развитию нарушения функционального состояния микрососудистого эндотелия, является асимметричный диметиларгинин (АДМА). Патологическое воздействие на состояние сосудистого эндотелия АДМА оказывает через ингибирование синтазы оксида азота [13]. Большое число проведенных исследований по изучению уровня АДМА у пациентов с ОКС подтверждают его вклад в развитие ЭД и возможность использования результатов анализа уровня АДМА в качестве прогностического маркера у пациентов с ОКС [14–17].

В доступной литературе не представлены исследования по изучению уровня АДМА в сравнительном аспекте у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и острым инфарктом миокарда (ИМ) с выявлением наличия взаимосвязей между уровнем АДМА и значением показателей эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВ). При этом доказано, что функционально эндотелиальная воспалительная активация у

пациентов с ОКС связана с глубоким нарушением эндотелий-зависимой вазодилататорной функции.

Цель исследования. Изучить и проанализировать корреляционные связи между уровнем АДМА и показателями ЭЗВ в сравнительном аспекте у пациентов с НС и острым ИМ.

Материалы и методы

На базе отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Александрo-Маринская областная клиническая больница» (г. Астрахань) было обследовано 104 пациента с диагнозом направления ОКС. Из 104 пациентов у 41 была диагностирована НС и у 63 – острый ИМ. Среди пациентов с НС было 15 пациентов с впервые возникшей стенокардией и 26 пациентов – с прогрессирующей стенокардией.

Гендерно-anamnestическая и клиническая характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Период исследования 2017–2019 г. В качестве группы контроля были обследованы 20 соматически здоровых лиц. Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с обследуемыми пациентами.

Проведение клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол №12). От всех обследуемых лиц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: возраст старше 60 лет, врожденные и приобретенные пороки сердца в анамнезе; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения; наличие хронической сердечной недостаточности III–IV ФК, психические заболевания, наличие в анамнезе перенесенного в прошлом ИМ, аортокоронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства.

Таблица 2. Значение изучаемых показателей ионофоретического теста с АцХ в обследуемых группах

Обследуемые	T_{\max} вазодилатации, с	Твос. кровотока, с
Группа контроля (соматически здоровые лица), n=20	141,25 [92,65; 170,55]	168,70 [134,21; 197,95]
Пациенты с НС:		
с впервые возникшей стенокардией, n=1	180,13 [155,33; 211,15] $p_1=0,006$	120,91 [95,55; 157,1] $p_1=0,005$
с прогрессирующей стенокардией, n=26	213,57 [163,15; 241,20] $p_1=0,001; p_2=0,003$	83,13 [61,21; 121,33] $p_1=0,001; p_2=0,002$
Пациенты с острым ИМ, n=63	245,35 [189,15; 284,44] $p_1=0,001; p_2=0,004; p_3=0,001$	62,8 [37,55; 93,35] $p_1=0,001; p_2=0,004; p_3=0,001$

Примечание. p_1 – с группой контроля; p_2 – с пациентами с впервые возникшей стенокардией; p_3 – с пациентами с прогрессирующей стенокардией. Значение критерия Краскела–Уоллиса $\chi^2=13,18$; $df=3$; $p=0,021$ для показателя T_{\max} вазодилатации и $\chi^2=18,15$; $df=3$; $p=0,005$ для показателя Твос. кровотока.

Таблица 3. Значение уровня АДМА у обследуемых лиц

Обследуемые	Уровень АДМА, мкмоль/л
Группа контроля (соматически здоровые лица), n=20	0,52 [0,35; 0,63]
Пациенты с НС:	
с впервые возникшей стенокардией, n=15	0,78 [0,56; 1,11], $p_1<0,001$
с прогрессирующей стенокардией, n=26	0,95 [0,77; 1,20], $p_1<0,001; p_2=0,008$
Пациенты с острым ИМ, n=63	1,22 [0,97; 1,55], $p_1<0,001; p_2<0,001; p_3<0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий с пациентами с впервые возникшей стенокардией; p_3 – уровень статистической значимости различий с пациентами с прогрессирующей стенокардией. Значение критерия Краскела–Уоллиса ($\chi^2=68,18$; $df=3$; $p<0,0001$).

Таблица 4. Значение коэффициента корреляции Спирмена (r) между уровнем АДМА и показателями ЭЗВ

Обследуемые	Показатель	
	T_{\max} вазодилатации	Твос. кровотока
Пациенты с НС:		
с впервые возникшей стенокардией	$r=0,39; p=0,041$	$r=-0,55; p=0,001$
с прогрессирующей стенокардией, n=26	$r=0,54; p=0,005$	$r=-0,64; p<0,001$
Пациенты с острым ИМ	$r=0,71; p<0,001$	$r=-0,82; p<0,001$

Примечание. p – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции.

Верификация ОКС и выбор лечебной тактики осуществлялись на основании современных клинических рекомендаций и в соответствии с шифрами по МКБ-10.

Уровень АДМА определялся методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «ADMA Xpress ELISA Kit (фирма Immundiagnostik, Германия).

Для исследования показателей ЭЗВ был проведен ионофоретический тест с 5% АцХ (аппарат «ЛАКК-02», производитель «Лазма»). Были изучены и проанализированы следующие показатели доплерограммы:

- время развития максимальной вазодилатации (T_{\max} вазодилатации), (с);
- время восстановления кровотока (Твос. кровотока), (с).

Анализ полученных данных проводился при помощи программы STATISTICA версия 12.0. При проверке нормальности распределения признака в исследуемых группах были выявлены распределения, отличные от нормального, в связи с чем для статистического анализа данных применялись непараметрические критерии. Так, для проведения межгрупповых сравнений в трех и более группах использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, при выявлении статистической значимости для межгрупповых сравнений в 2 исследуемых группах применяли непараметрический критерий U Манна–Уитни и для каждого показателя вычисляли: медиану (Me) и процентиля [5 и 95]. Уровень критической статистической значимости (p) был принят за $\leq 0,05$. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

Как видно из данных представленных в табл. 2, как значение показателя T_{\max} вазодилатации, так и показателя Твос. кровотока у обследуемых пациентов с ОКС имели статистически значимые различия с группой контроля (см. табл. 2).

У пациентов с острым ИМ значение показателя T_{\max} вазодилатации было статистически значимо выше, а значение Твос. кровотока статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией. Среди пациентов с прогрессирующей стенокардией значение показателя T_{\max} вазодилатации было статистически значимо выше, а значение Твос. кровотока статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с впервые возникшей стенокардией.

По данным анализа уровня АДМА, было установлено, что у всех обследуемых пациентов с ОКС его уровень был статистически значимо выше, чем в группе контроля (табл. 3).

У пациентов с острым ИМ уровень АДМА был статистически значимо выше, чем у пациентов с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией ($p<0,001, p<0,001$), а у пациентов с прогрессирующей стенокардией уровень АДМА был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией.

По результатам корреляционного анализа между значением показателя T_{\max} вазодилатации и уровнем АДМА были выявлены положительные взаимосвязи (табл. 4).

У пациентов с впервые возникшей стенокардией взаимосвязь была статистически незначима, сила

взаимосвязи была очень слабой, а у пациентов с прогрессирующей стенокардией взаимосвязь была статистически значима, сила взаимосвязи была средней. У пациентов с острым ИМ взаимосвязь была статистически значима, сила взаимосвязи была высокая.

Между значением показателя Твос. кровотока и уровнем АДМА были выявлены отрицательные, статистически значимые взаимосвязи. Выявленная сила взаимосвязей у пациентов с впервые возникшей стенокардией слабая, у пациентов с прогрессирующей стенокардией средняя и у пациентов с прогрессирующей стенокардией высокая.

Заключение

В результате проведенного исследования у обследуемых пациентов с ОКС было выявлено изменение значения показателей ЭЗВ по сравнению с соматически здоровыми лицами, свидетельствующие о нарушении функционального состояния сосудистого эндотелия. Данные изменения могут являться отражением нарушения продукции и депонирования вазодилататоров, а также свидетельствовать об изменении чувствительности эндотелиальных рецепторов у пациентов с ОКС. В ходе исследования было установлено наличие корреляционных связей между значением показателей ЭЗВ и увеличением уровня АДМА. При этом сила выявленных взаимосвязей была больше у пациентов с острым ИМ по сравнению с пациентами с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией, что может быть обусловлено влиянием резорбционно-некротического синдрома, потенцирующего усиление системного воспаления и повреждение эндотелия микрососудов.

Литература/References

1. Фатеева В.В., Воробьева О.В., Глазунов А.Б. Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень в терапии аффективных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Consilium Medicum*. – 2017. – Т. 19. – № 2–1. – С. 86–89. / Fateeva V.V., Vorob'eva O.V., Glazunov A.B. Endotelial'naya disfunktsiya - farmakologicheskaya mishaen' v terapii affektivnykh rasstroystv u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2–1): 86–89. [in Russian]
2. Волчанский Е.И., Жидких А.Н. Состояние эндотелиальной функции, показателей гемодинамики и вариабельности сердечного ритма у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией первой степени и генетическим отягощением по гипертонической болезни. *Астраханский медицинский журнал*. – 2014. – № 1. – С. 55–61. / Volchanskiy E.I., Zhidkikh A.N. Sostoyaniye endotelial'noy funktsii, pokazateley gemodinamiki i variabel'nosti serdechnogo ritma u detey podrostkovogo vozrasta s arterial'noy gipertenziei pervoy stepeni i geneticheskim otyagoshcheniem po gipertionicheskoy bolezni. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 1: 55–61. [in Russian]
3. Ахминева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца. *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2014. – № 1 (143). – С. 29–31. / Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Voronina L.P., Sevost'yanova I.V. Kliniko-diagnosticheskoye znachenie issledovaniya markerov endotelial'noy disfunktsii pri ishemicheskoy bolezni serdtsa. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014; 1 (143): 29–31. [in Russian]
4. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*. – 2013. – № 12. – С. 4–13. / Erlikh A.D., Matskeplishvili S.T., Gratsianskiy N.A., Buziashvili Yu.I. Pervyy moskovskiy registr ostrogo koronarnogo sindroma: kharakteristika bol'nykh, lechenie i iskhody za vremya prebyvaniya v stacionare. *Kardiologiya*. 2013; 12: 4–13. [in Russian]
5. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016; 4 (13): 256.
6. Kandhai-Ragunath J.J., Doggen C.J., Jirstad H.T., et al. Endothelial Dysfunction After ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Long-term Outcome: A Study With Reactive Hyperemia Peripheral Artery Tonometry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016; 69 (7): 664–671.
7. Saito Y., Kitahara H., Nakayama N., et al. Relation of Elevated Serum Uric Acid Level to Endothelial Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2019; 26 (4): 362–367.
8. Matsuzawa Y., Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014; 25 (8): 713–724.
9. Hyseni A., Roest M., Braun S.L., et al. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients. *Thromb Res*. 2013; 131 (3): 198–203.
10. Горбунов В.В., Аксенова Т.А., Скобова Ю.В., Иващенко Н.Ф., Ворохова М.А. Современный взгляд на проблему дисфункции эндотелия как фактора развития сердечно-сосудистой патологии у больных анкилозирующим спондилитом. *Забайкальский медицинский вестник*. – 2018. – № 3. – С. 99–106. / Gorbunov V.V., Aksenova T.A., Skobova Yu.V., Ivashchenko N.F., Vorokhova M.A. Sovremennyy vzglyad na problemu disfunktsii endoteliiya kak faktora razvitiya serdechno-sosudistoy patologii u bol'nykh ankiroziruyushchim spondilitom. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2018; 3: 99–106. [in Russian]
11. Forte L., Cimmino G., Loffredo F., et al. C-reactive protein is released in the coronary circulation and causes endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2011; 152 (1): 7–12.
12. Hingorani A.D., Cross J., Kharbanda R.K., et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000; 102 (9): 994–999.
13. Галевич А.С., Гайнутдинов Э.Р. Асимметричный диметиларгинин и продукты метаболизма оксида азота у больных острой и хронической формами ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – Т. 8. – № 1. – С. 31–34. / Galyavich A.S., Gaynutdinov E.R. Asimmetrichnyy dimetilarginin i produkty metabolizma oksida azota u bol'nykh ostroy i khronicheskoy formami ishemicheskoy bolezni serdtsa. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009; 8 (1): 31–34. [in Russian]
14. Рагино Ю.И., Стрюкова Е.В., Мурашов И.С., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В., Кургузов А.В., Чернявский А.М. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – № 5. – С. 26–29. / Ragino Yu.I., Stryukova E.V., Murashov I.S., Polonskaya Ya.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V., Kurguzov A.V., Chernyavskiy A.M. Assotsiatsiya faktorov endotelial'noy disfunktsii s nalichiem nestabil'nykh ateroskleroticheskikh blyashek v koronarnykh arteriyakh. *Rossiyskiy kardiologicheskyy zhurnal*. 2019; 5: 26–29. [in Russian]
15. Ali R.I.A., Attia S.A., Mohamed A. O. et al. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with acute coronary syndrome. *QJM: an International Journal of Medicine*. 2018; 111 (Suppl 1): i3.
16. Shao Y., Fan Y., Li J., et al. Does elevated asymmetrical dimethylarginine predict major adverse cardiac events and mortality in patients after percutaneous coronary intervention? *International Journal of Cardiology*. 2015; 178: 188–190.
17. Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A.M. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" Patient. *Circulation*. 2004; 110 (14): 1926–1932.

Сведения об авторах:

Кузьмичев Кирилл Юрьевич – аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

Воронина Людмила Петровна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

Полунина Екатерина Андреевна – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань