

16. Schepers M. S., van Ballegooijen E. S., Bangma C. H., Verkoelen C. F. Oxalate is toxic to renal tubular cells only at supraphysiologic concentrations. *Kidney Int.*, 2005, vol. 68, no. 4, pp. 1660–1669.
17. Spina D. Statistics in pharmacology. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, vol. 152, no. 3, pp. 291–293.
18. Tang X., Lieske J. C. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2014, vol. 23, no. 4, pp. 385–390.
19. Thongboonkerd V. Proteomics of Crystal-Cell Interactions: A Model for Kidney Stone Research. *Cells*, 2019, vol. 8, no. 9, pii: E1076. doi: 10.3390/cells8091076.
20. Tracy C. R., Henning J. R., Newton M. R., Aviram M., Zimmerman M. B. Oxidative stress and nephrolithiasis: a comparative pilot study evaluating the effect of pomegranate extract on stone risk factors and elevated oxidative stress levels of recurrent stone formers and controls. *Urolithiasis*, 2014, vol. 42, no. 5, pp. 401–408.
21. Wiener S. V., Ho S. P., Stoller M. L. Beginnings of nephrolithiasis: insights into the past, present and future of Randall's plaque formation research. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2018, vol. 27, no. 4, pp. 236–242.

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.12-009.72-071:616.153.96

DOI 10.17021/2020.15.3.71.78

© Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, 2020

### **АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА, ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, ФРАКТАЛКИНА И ТРАНСФЕРРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

*Полунина Екатерина Андреевна*, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

*Кузьмичев Кирилл Юрьевич*, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

*Воронина Людмила Петровна*, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

*Полунина Ольга Сергеевна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

В ходе работы у 104 пациентов с диагнозом направления «Острый коронарный синдром» были изучены уровни биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции – асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина. Пациенты с острым коронарным синдромом были разделены на две основные группы – с нестабильной стенокардией (n = 41) и с острым инфарктом миокарда (n = 63). В первой группе выделено две подгруппы – больные с впервые возникшей стенокардией (n = 15) и пациенты с прогрессирующей стенокардией (n = 26). В качестве группы контроля обследовано 20 соматически здоровых лиц. В результате проведенного исследования у всех пациентов с острым коронарным синдромом были выявлены статистически значимые изменения в значениях уровней асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Самые выраженные изменения в значениях уровней биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции обнаружены в группе пациентов с острым инфарктом миокарда. По результатам корреляционного анализа выявлено наличие взаимосвязей между уровнями изучаемых биомаркеров. Большая сила обнаруженных взаимосвязей была зафиксирована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Самые высокие значения коэффициента корреляции Спирмена (r) наблюдали во всех обследуемых группах пациентов с острым коронарным синдромом между уровнями асимметричного диметиларгинина и трансферрина.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, асимметричный диметиларгинин, высокочувствительный С-реактивный белок, фракталкин, трансферрин.

## **ANALYSIS OF CORRELATIONS BETWEEN THE LEVELS OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE, HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN, FRACTALKINE AND TRANSFERRIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME**

**Polunina Ekaterina A.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

**Kuzmichev Kirill Yu.**, post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

**Voronina Lyudmila P.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

**Polunina Olga S.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

In the course of work, 104 patients diagnosed with Acute Coronary Syndrome referral studied levels of biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction - asymmetric dimethylarginine, a highly sensitive C-reactive protein, fractalkine and transferrin. Patients with acute coronary syndrome were divided into two main groups - with unstable angina (n = 41) and with acute myocardial infarction (n = 63). In the first group, two subgroups were identified - patients with first-onset angina (n = 15) and patients with advanced angina (n = 26). As a control group, 20 somatically healthy individuals were examined. As a result of the study, all patients with acute coronary syndrome showed statistically significant changes in the levels of asymmetric dimethylarginine, highly sensitive C-reactive protein, fractalkine and transferrin compared to the group of somatically healthy individuals. The most pronounced changes in inflammation and endothelial dysfunction biomarker levels are found in the group of patients with acute myocardial infarction. From the results of correlation analysis, the presence of relationships between the levels of biomarkers studied was revealed. The greater strength of the relationships found was recorded in patients with acute myocardial infarction. The highest Spearman correlation coefficient (r) values were observed in all study groups of patients with acute coronary syndrome between asymmetric dimethylarginine and transferrin levels.

**Key words:** acute coronary syndrome, asymmetric dimethylarginine, high-sensitivity C-reactive protein, fractalkine, transferrin.

**Введение.** Патогенез развития, поиск маркеров с прогностической значимостью, стратификация риска развития и исхода, улучшение ранней диагностики и совершенствование схем лечения – все это является ведущими объектами изучения у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [16, 19, 22]. Эта ситуация обусловлена тем, что пациенты с ОКС, несмотря на значительные успехи в лечении, имеют самые высокие показатели летальности среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а механизмы, лежащие в основе ОКС, по данным авторов [2, 4, 9], являются многофакторными и к настоящему времени до конца не изучены.

Одним из перспективных и активно изучаемых маркеров, обладающих высокой прогностической ценностью, выходящей за рамки традиционных факторов риска при ОКС, является ADMA – эндогенный ингибитор синтазы оксида азота (NO) [20]. Как известно, NO является важной молекулой, обеспечивающей широкий ряд физиологических эффектов в организме. В отношении пациентов с ССЗ, в частности пациентов с ОКС, важно отметить, что NO является «модератором» основных функций эндотелия, изменение которых влечет за собой развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая, в свою очередь, является одной из основ патогенеза ОКС [3, 14, 23, 24]. По данным литературы, изучение уровня асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine (ADMA)) у пациентов с ОКС имеет высокое диагностическое и прогностическое значение. Доказано, что повышение уровня ADMA является маркером риска прогрессирования атеросклероза и летального исхода у пациентов с ОКС, а также является независимым фактором риска развития острых коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца [10, 15, 21]. Перспективным моментом в изучении ADMA у пациентов с ОКС, способствующим накоплению новых знаний о механизмах/факторах, которые влияют на изменение уровня данного маркера, является изучение взаимосвязей с другими биомаркерами [17, 18]. В данном аспекте интерес представляет изучение маркеров воспаления, которое, как и дисфункция эндотелия, является одним из ведущих механизмов патогенеза ОКС и маркеров собственно дисфункции эндотелия. Маркерами, выбранными для данного исследования, являются: высокочувствительный С-реактивный белок (high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)), трансферрин (transferrin (TF)) и фракталкин (CX3CL1).

Первый биомаркер – hsCRP, является маркером выраженности воспаления и косвенным маркером ЭД. В современной литературе представлено небольшое количество исследований, подтверждающих наличие взаимосвязей между уровнями hsCRP и ADMA у пациентов с ССЗ, а также единичные исследования среди пациентов с ОКС [8, 11]. CX3CL1 относится к цитокинам [7, 13] и, по данным литературы, у пациентов с рядом ССЗ он изучается в качестве маркера воспалительной активации и ЭД. При этом в доступной литературе не представлено исследований по изучению взаимосвязей между ADMA и CX3CL1, как и по изучению взаимосвязей между ADMA и TF – белком острой фазы воспаления. Среди пациентов с ОКС исследования по изучению уровня TF в первую очередь связаны с его ролью в переносе железа. Представлен ряд исследований, подтверждающих взаимосвязь между изменением уровня TF и нарушением функционального состояния эндотелия, что дает возможность изучать его в качестве маркера ЭД [1, 12].

**Цель:** изучить и проанализировать взаимосвязи между уровнями асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина у пациентов с острым коронарным синдромом.

**Материалы и методы исследования.** Всего в рамках исследования было обследовано 104 пациента с диагнозом направления «Острый коронарный синдром», госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань). Период проведенного исследования – 2017–2019 гг. Пациенты с ОКС были разделены на две основные группы – с нестабильной стенокардией (НС) (n = 41) и с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (n = 63). В первой группе пациентов было выделено две подгруппы – с впервые возникшей стенокардией (ВВС) (n = 15) и с прогрессирующей стенокардией (ПС) (n = 26).

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

Таблица 1

**Гендерно-anamnestическая и клиническая характеристика обследуемых пациентов**

Показатель	Группа пациентов с НС (n = 41)		Группа пациентов с ОИМ (n = 63)
	Подгруппа пациентов с ВВС (n = 15)	Подгруппа пациентов с ПС (n = 26)	
1	2	3	4
Возраст, лет	49,0 [46,0; 57,0]	50,0 [46,0; 59,0] p <sub>1</sub> = 0,148	51,0 [48,0; 59,0] p <sub>1</sub> = 0,141, p <sub>2</sub> = 0,341
Женщины	2 (13 %)	4 (15 %) $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,09; df = 1; p <sub>1</sub> = 0,764	17 (27 %) $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,31; df = 1; p <sub>1</sub> = 0,577 $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,45; df = 1; p <sub>2</sub> = 0,504
Мужчины	13 (87 %)	22 (85 %) $\chi^2$ = 0,01; df = 1; p <sub>1</sub> = 0,960	46 (73 %) $\chi^2$ = 0,16, df = 1, p <sub>1</sub> = 0,687; $\chi^2$ = 0,18, df = 1, p <sub>2</sub> = 0,672
Длительность ишемической болезни сердца в анамнезе, лет	5,1 [4,1; 5,4]	5,3 [4,9; 5,5] p <sub>1</sub> = 0,002	7,8 [7,3; 8,4] p <sub>1</sub> < 0,001, p <sub>2</sub> < 0,001
I функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по NYHA), n	4 (27 %)	6 (23 %) $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,03, df = 1, p <sub>1</sub> = 0,869	19 (30 %) $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,01, df = 1, p <sub>1</sub> = 0,916; $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,07, df = 1, p <sub>2</sub> = 0,794

1	2	3	4
II функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по NYHA), n	11 (73 %)	20 (77 %) $\chi^2 = 0,01$ , df = 1, $p_1 = 0,923$	44 (70 %) $\chi^2 = 0,01$ , df = 1, $p_1 = 0,912$ ; $\chi^2 = 0,07$ , df = 1, $p_2 = 0,786$
Артериальная гипертензия в анамнезе, n	7 (47 %)	13 (50 %) $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,03, df = 1, $p_1 = 0,871$	34 (54 %) $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,01, df = 1, $p_1 = 0,968$ ; $\chi^2 = 0,04$ , df = 1, $p_2 = 0,849$
Фибрилляция предсердий пароксизмальная форма, n	5 (33 %)	9 (34 %) $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,07; df = 1; $p_1 = 0,792$	7 (11 %) $\chi^2$ с поправкой Йетса = 1,87, df = 1, $p_1 = 0,172$ ; $\chi^2$ с поправкой Йетса = 3,33, df = 1, $p_2 = 0,068$
Желудочковая экстрасистолия, n	5 (33 %)	8 (31 %) $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,04; df = 1; $p_1 = 0,836$	14 (22 %) $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,14, df = 1, $p_1 = 0,713$ ; $\chi^2$ с поправкой Йетса = 0,15, df = 1, $p_2 = 0,694$

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с ВВС;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с ПС

В качестве группы контроля было обследовано 20 соматически здоровых лиц, проживающих в г. Астрахани. Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с обследуемыми пациентами.

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

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

Верификация ОКС и выбор лечебной тактики осуществляли на основании современных клинических рекомендаций и в соответствии с шифрами МКБ-10 [5, 6].

Уровень исследуемых маркеров определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем: ADMA «ADMA Xpress ELISA Kit» («Immundiagnostic AG», Германия), hsCRP «hs-CRP ELISA» («Biomera, Inc.», США), CX3CL1 «RayBio Human Fractalkine» («RayBiotech, Inc.», США), TF «Human Transferrin AssayMax ELISA Kit» («Assay Pro LLC», США).

Для статистического анализа полученных данных использовали программу Statistica 12.0. («StatSoft», США). В исследуемых группах было выявлено распределение данных отличное от нормального, что послужило основанием для использования непараметрических критериев. Для каждого показателя производили расчет медианы (Me) и перцентилей [5 и 95]. При проведении межгрупповых сравнений в двух исследуемых группах использовали критерий U Манна-Уитни. Критерий  $\chi^2$  Пирсона применяли для сравнения качественных данных. С целью проведения корреляционного анализа использовали корреляцию Спирмена (r). Уровень критической статистической значимости был принят за  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как видно из таблицы 2, значения уровней всех изучаемых биомаркеров у пациентов, как в группе с НС, так и в группе с ОИМ, статистически значимо отличались от группы соматически здоровых лиц.

Уровень изучаемых биомаркеров

Показатель	Соматически здоровые лица (n = 20)	Группа пациентов с НС (n = 41)		Группа пациентов с ОИМ (n = 63)
		Подгруппа пациентов с ВВС (n = 15)	Подгруппа пациентов с ПС (n = 26)	
ADMA, мкмоль/л	0,52 [0,35;0,63]	0,78 [0,56;1,11] $p_1 < 0,001$	0,95 [0,77;1,20] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,008$	1,22 [0,97;1,55] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001, p_3 < 0,001$
hsCRP, мг/л	1,3 [0,6;1,8]	15,3 [7;23] $p_1 < 0,001$	21 [10;32] $p_1 < 0,001, p_2 = 0,036$	25,5 [12;37] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001, p_3 < 0,001$
CX3CL1, пг/мл	335,7 [284,4;445,2]	582,6 [392;678,2] $p_1 < 0,001$	670,5 [412,5;790,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	850,4 [417,5;1005,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
TF, г/л	3 [2;3,8]	2 [1,4;3] $p_1 < 0,001$	1,4 [0,7;2,5] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	0,7 [0,2;2] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001, p_3 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с соматически здоровыми лицами;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с ВВС;  $p_3$  – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с ПС

Так, значения уровней ADMA, hsCRP и CX3CL1 были статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц, а значение уровня TF статистически значимо ниже. В группе пациентов с ОИМ значения уровней ADMA, hsCRP и CX3CL1 были статистически значимо выше, чем в подгруппе пациентов с ВВС и в подгруппе пациентов с ПС, а значение уровня TF статистически значимо ниже. При этом в подгруппе пациентов с ВВС значения уровней ADMA, hsCRP и CX3CL1 были статистически значимо выше, чем в подгруппе с ПС, а значение уровня TF статистически значимо ниже.

По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей между уровнем ADMA и изучаемых биомаркеров у всех пациентов с ОКС (табл. 3).

Таблица 3

Значение коэффициента корреляции Спирмена (r)  
между уровнем изучаемых биомаркеров у пациентов с ОКС

Показатель	Группа пациентов с НС (n = 41)		Группа пациентов с ОИМ (n = 63)
	Подгруппа пациентов с ВВС (n = 15)	Подгруппа пациентов с ПС (n = 26)	
ADMA и hsCRP	$r = 0,56, p < 0,001$	$r = 0,68, p < 0,001$	$r = 0,75, p < 0,001$
ADMA и CX3CL1	$r = 0,68, p < 0,001$	$r = 0,73, p < 0,001$	$r = 0,85, p < 0,001$
ADMA и TF	$r = -0,70, p < 0,001$	$r = -0,82, p < 0,001$	$r = -0,87, p < 0,001$

Примечание:  $p$  – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции

В подгруппе пациентов с ВВС между уровнями ADMA, hsCRP и CX3CL1 было выявлено наличие положительной взаимосвязи средней силы, а между значением уровней ADMA, hsCRP и TF обнаружено наличие отрицательной взаимосвязи средней силы. В подгруппе пациентов с ПС между значениями уровней ADMA и hsCRP выявленные взаимосвязи были положительными средней силы, между значениями уровней ADMA и CX3CL1 – положительными высокой силы, между значениями уровней ADMA и TF взаимосвязи были отрицательные высокой силы. У пациентов с ОИМ выявлено

наличие положительной взаимосвязи высокой силы между значениями уровней ADMA, hsCRP и CX3CL1, а также наличие отрицательной взаимосвязи высокой силы между значениями уровней ADMA и TF.

**Заключение.** В результате проведенного исследования у всех обследуемых пациентов с острым коронарным синдромом были зафиксированы статистически значимые по сравнению с группой соматически здоровых лиц изменения показателей изучаемых биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Самые выраженные изменения значения уровней асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина были выявлены в группе пациентов с острым инфарктом миокарда, что может быть обусловлено влиянием резорбционно-некротического синдрома, потенцирующего усиление системного воспаления и повреждение эндотелия микрососудов. По результатам корреляционного анализа было установлено наличие взаимосвязей между уровнями изучаемых биомаркеров. Большая сила выявленных взаимосвязей отмечена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Самые высокие значения коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ) наблюдали во всех обследуемых группах пациентов с острым коронарным синдромом между уровнями асимметричного диметиларгинина и трансферрина. Установленные взаимосвязи косвенно подтверждают, что изменения уровней высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина могут способствовать увеличению продукции асимметричного диметиларгинина.

### Список литературы

1. Арахова, А. Х. Роль трансферрина в неспецифической антиоксидантной защите организма при бактериальной ангине / А. Х. Арахова // Молодой ученый. – 2012. – № 2 (37). – С. 326–328.
2. Бражник, В. А. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II / В. А. Бражник, Л. О. Минушкина, Р. Р. Гулиев, А. О. Зверкова, А. А. Рогожина, О. С. Королева, Е. А. Зубова, Е. А. Карманчикова, Н. Р. Хасанов, М. А. Чичикова, О. И. Боевая, А. С. Галявич, Д. А. Затейщиков // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 7–16. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-7-16.
3. Галявич, А.С. Асимметричный диметиларгинин и продукты метаболизма оксида азота у больных острой и хронической формами ишемической болезни сердца / А. С. Галявич, Э. Р. Гайнутдинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 31–34.
4. Дедов, А. В. Сывороточные маркеры цитомегаловируса при остром коронарном синдроме и их клиническое значение / А. В. Дедов, А. А. Панов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 62–66.
5. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации. – Иркутск : Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2015. – 95 с.
6. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы :клинические рекомендации. – Иркутск: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2016. – 56 с.
7. Пахнова, Л.Р. Прогностическая значимость уровня фракталкина у детей с атопическим дерматитом / Л. Р. Пахнова, О. А. Башкина, М. А. Самотруева, Е. Б. Касьмова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 1–1. – С. 91–93.
8. Петрова, О.В. Значение С-реактивного белка у кардиохирургических больных / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 63–71.
9. Эрлих, А. Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре / А. Д. Эрлих, С. Т. Мацкеплишвили, Н. А. Грацианский, Ю. И. Бузиашвили // Кардиология. – 2013. – № 12. – С. 4–13.
10. Ali, R. I. A. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with acute coronary syndrome / R. I. A. Ali, S. A. Attia, A. O. Mohamed, M. M. Mahmoud // QJM: An International Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 111, № suppl. 1. – P. i3. doi:10.1093/qjmed/hcy200.005.
11. Forte, L. C-reactive protein is released in the coronary circulation and causes endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes / L. Forte, G. Cimmino, F. Loffredo, R. De Palma, G. Abbate, P. Calabrò, D. Ingrosso, P. Galletti, C. Carangio, B. Casillo, R. Calabrò, P. Golino // International Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 152, № 1. – P. 7–12. doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.062.
12. González-D'Gregorio, J. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome / J. González-D'Gregorio, G. Miñana, J. Núñez, E. Núñez, V. Ruiz, S. García-Blas, C. Bonanad, A. Mollar, E. Valero, M. Amiguet, C. Sastre, J. Sanchis // Biomark Med. – 2018. – Vol. 12, № 9. – P. 987–999. doi: 10.2217/bmm-2018-0021.

13. Gudjoncik, A. Dimethylarginine, blood glucose, and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction / A. Gudjoncik, M. Zeller, J. Lorin, E. Rigal, Y. Cottin, C. Vergely, L. Rochette // *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*. – 2016. – Vol. 16, № 2016. – P. 6–11. doi:10.1016/j.ctrsc.2016.01.005.
14. Hyseni, A. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients / A. Hyseni, M. Roest, S. L. Braun, A. D. Barendrecht, P. G. de Groot, G. Ndrepepa, A. Kastrati // *Thrombosis Research*. – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 198–203. doi:10.1016/j.thromres.2012.12.001.
15. Liya, L. Association between asymmetric dimethylarginine and atherosclerosis / L. Liya, Z. Yujie, L. Nan, W. Fengning, Z. Dongqin // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, № 3. – P. A237. doi:10.1136/heartjnl-2011-300867.697.
16. Makki, N. Acute coronary syndrome / N. Makki, T. M. Brennan, S. Girotra // *J. Intensive Care Med*. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 186–200. doi:10.1177/0885066613503294.
17. Murr, C. Association between asymmetric dimethylarginine and neopterin in patients with and without angiographic coronary artery disease / C. Murr, A. Meinitzer, T. Grammer, K. Schroecksnadel, B. O. Böhm, W. März, D. Fuchs // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 70, № 1. – P. 63–67. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02261.x.
18. Otsuka, T. Predictive value of asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein for the risk of developing metabolic syndrome in middle-aged men / T. Otsuka, Y. Nishiyama, Y. Kachi, K. Kato, H. Inagaki, T. Kawada // *IJC Metabolic Endocrine*. – 2014. – Vol. 5, № 2014. – P. 42–47. doi:10.1016/j.ijcme.2014.10.001.
19. Sanchis-Gomar, F. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik, A. Lucia // *Ann. Transl. Med*. – 2016. – Vol. 4, № 13. – P. 256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.
20. Schnabel, R. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study / R. Schnabel, S. Blankenberg, E. Lubos, K. J. Lackner, H. J. Rupprecht, C. Espinola-Klein, N. Jachmann, F. Post, D. Peetz, C. Bickel, F. Cambien, L. Tiret, T. Münzel // *Circulation Research*. – Vol. 97, № 5. – P. e53–e59. doi:10.1161/01.RES.0000181286.44222.61.
21. Shao, Y. Does elevated asymmetrical dimethylarginine predict major adverse cardiac events and mortality in patients after percutaneous coronary intervention? / Y. Shao, Y. Fan, J. Li, H. Cao, B. Liu, J. Wang, J. Yang, Q. Zhang, X. Hu // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 178. – P. 188–190. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.121.
22. Smith, J. N. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update / J. N. Smith, J. M. Negrelli, M. B. Manek, E. M. Hawes, A. J. Viera // *J. Am. Board. Fam. Med*. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 283–293. doi:10.3122/jabfm.2015.02.140189.
23. Tousoulis, D. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A. M. Kampoli, C. Tentolouris, N. Papageorgiou, C. Stefanadis // *Curr. Vasc. Pharmacol*. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 4–18. doi:10.2174/157016112798829760.
24. Yuyun, M. F. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? / M. F. Yuyun, L. L. Ng, G. A. Ng // *Microvasc Res*. – 2018. – Vol. 119. – P. 7–12. doi:10.1016/j.mvr.2018.03.012.

## References

1. Arakhova A. Kh. Rol' transferrina v nespetsificheskoy antioksidantnoy zashchite organizma pri bakterial'noy angine [The role of transferrin in nonspecific antioxidant defines in bacterial tonsillities]. *Molodoy uchenyy [Young Scientist]*, 2012, no. 2 (37), pp. 326–328.
2. Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Guliev R. R., Zverkova A. O., Rogozhina A. A., Koroleva O. S., Zubova E. A., Karmanchikova E. A., Khasanov N. R., Chichikova M. A., Boevaya O. I., Galyavich A. S., Zateyschikov D. A. Faktory riska krvotekheniy u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom: dannye nablyudatel'nogo issledovaniya ORAKUL II [Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*, 2019, vol. 24, no. 3, pp. 7–16. doi: 10.15829/1560-4071-2019-3-7-16.
3. Galyavich A. S., Gaynutdinov E. R. Asimmetrichnyy dimetilarginin i produkty metabolizma oksida azota u bol'nykh ostroy i khronicheskoy formami ishemicheskoy boleznii serdtsa [Asymmetric dimethylarginine and NO metabolites in patients with acute and chronic coronary heart disease]. *Kardiova-skulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*, 2009, no 8, no. 1, pp. 31–34.
4. Dedov A. V., Panov A. A. Syvorotochnye markery tsitomegalovirusa pri ostrom koronarnom sindrome i ikh klinicheskoe znachenie [The serum cytomegalovirus markers in acute coronary syndrome and their clinical value]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. 62–66.
5. Diagnostika i lechenie bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom bez pod"ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without elevation of the ST segment electrocardiograms. Clinical recommendations]. Irkutsk, 2015, 95 p.
6. Ostryy infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii [Acute myocardial infarction with the elevation of the ST segment electrocardiograms. Clinical recommendations]. Irkutsk, 2016, 56 p.

7. Pakhnova L. R., Bashkina O. A., Samotrueva M. A., Kasymova E. B. Prognosticheskaya znachimost' urovnya fraktalkina u detey s atopicheskim dermatitom [The Prognostic significance of level fractalkine in children with atopic dermatitis]. *Medsitskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical News of North Caucasus], 2019, vol. 14, no. 1–1, pp. 91–93.
8. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. Znachenie S-reaktivnogo belka u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh [Significance of C-reactive protein in cardiovascular patients]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 63–71.
9. 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 [The first Moscow registry of acute coronary syndrome: characteristics of patients, in hospital treatment and outcomes]. *Kardiologiya* [Kardiologiya], 2013, no. 12, pp. 4–13.
10. Ali R. I. A., Attia S. A., Mohamed A. O., Mahmoud M. M. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with acute coronary syndrome. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2018, vol. 111, suppl. 1, pp. i3. doi:10.1093/qjmed/hcy200.005.
11. Forte L., Cimmino G., Loffredo F., De Palma R., Abbate G., Calabrò P., Ingrosso D., Galletti P., Carangio C., Casillo B., Calabrò R., Golino P. C-reactive protein is released in the coronary circulation and causes endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*, 2011, vol. 152, no. 1, pp. 7–12. doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.062.
12. González-D'Gregorio J., Miñana G., Núñez J., Núñez E., Ruiz V., García-Blas S., Bonanad C., Mollar A., Valero E., Amiguet M., Sastre C., Sanchis J. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome. *Biomark Med*, 2018, vol. 12, no. 9, pp. 987–999. doi:10.2217/bmm-2018-0021.
13. Gudjoncik A., Zeller M., Lorin J., Rigal E., Cottin Y., Vergely C., Rochette L. Dimethylarginine, blood glucose, and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*, 2016, vol. 16, no. 2016, pp. 6–11. doi:10.1016/j.ctrsc.2016.01.005.
14. Hyseni A., Roest M., Braun S. L., Barendrecht A. D., De Groot P. G., Ndrepepa G., Kastrati A. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients. *Thrombosis Research*, 2013, vol. 131, no. 3, pp. 198–203. doi:10.1016/j.thromres.2012.12.001.
15. Liya L., Yujie Z., Nan L., Fengning W., Dongqin Z. Association between asymmetric dimethylarginine and atherosclerosis. *Heart*, 2011, vol. 97, no. 3, pp. A237. doi:10.1136/heartjnl-2011-300867.697.
16. Makki N., Brannan T. M., Girotra S. Acute coronary syndrome. *J. Intensive Care Med.*, 2015, vol. 30, no. 4, pp. 186–200. doi:10.1177/0885066613503294.
17. Murr C., Meinitzer A., Grammer T., Schroecksnadel K., Böhm B. O., März W., Fuchs D. Association between asymmetric dimethylarginine and neopterin in patients with and without angiographic coronary artery disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2009, vol. 70, no. 1, pp. 63–67. doi:10.1111/j.1365-3083.2009.02261.x.
18. Otsuka T., Nishiyama Y., Kachi Y., Kato K., Inagaki H., Kawada T. Predictive value of asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein for the risk of developing metabolic syndrome in middle-aged men. *IJC Metabolic Endocrine*, 2014, vol. 5, no. 2014, pp. 42–47. doi:10.1016/j.ijcme.2014.10.001.
19. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann. Transl. Med.*, 2016, vol. 4, no. 13, pp. 256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.
20. Schnabel R., Blankenberg S., Lubos E., Lackner K. J., Rupprecht H. J., Espinola-Klein C., Jachmann N., Post F., Peetz D., Bickel C., Cambien F., Tiret L., Münzel T. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circulation Research*, vol. 97, no. 5, pp. e53–e59. doi:10.1161/01.RES.0000181286.44222.61.
21. Shao Y., Fan Y., Li J., Cao H., Liu B., Wang J., Yang J., Zhang Q., Hu X. Does elevated asymmetrical dimethylarginine predict major adverse cardiac events and mortality in patients after percutaneous coronary intervention? *International Journal of Cardiology*, 2015, vol. 178, pp. 188–190. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.121.
22. Smith J. N., Negrelli J. M., Manek M. B., Hawes E. M., Viera A. J. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *J. Am. Board Fam. Med.*, 2015, vol. 28, no. 2, pp. 283–293. doi:10.3122/jabfm.2015.02.140189.
23. Tousoulis D., Kampoli A. M., Tentolouris C., Papageorgiou N., Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 4–18. doi:10.2174/157016112798829760.
24. Yuyun M. F., Ng L. L., Ng G. A. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc. Res.*, 2018, vol. 119, pp. 7–12. doi:10.1016/j.mvr.2018.03.012.