

ISSN 2181-5887



# THERAPEUTIC HERALD OF UZBEKISTAN



**O'ZBEKISTON  
TERAPIYA AXBOROTNOMASI**

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК  
УЗБЕКИСТАНА**

№ 2, 2024

# THERAPEUTIC HERALD OF UZBEKISTAN

Scientific-practical journal

2024. № 2

# O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

## РАЗНОЕ

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА <i>Собирова Г.Н., Каримов М.М., Таджибаев А.А., Ражабов М.Н.</i> .....	243
ЛИПОМАТОЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Бабаджанов А.С., Пулатова С.Ш., Каримджанова Г.А.</i> .....	250
ВЗАИМОСВЯЗЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИЕМОМ ПЕРОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ) <i>Даминова Л.Т., Муминова С.У., Хатамова З.З.</i> .....	256
РОЛЬ ИНДЕКСА ПРОЛИФЕРАЦИИ KI-67, ЭКСПРЕССИИ P53 И ХРОМОГРАНИНА A В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА <i>Холова Д.Ш.</i> .....	260
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА У ЖЕНЩИН <i>Хамроева Д.И., Холова Д.Ш.</i> .....	266
ЛАТЕКС АЛЛЕРГИЯСИ ПРОФИЛАКТИКАСИ <i>Абдуллаев М.А.</i> .....	269
ПОДХОД К ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА <i>Абдуллаева Д.Г., Хомидов Ф.К.</i> .....	274

## ОБЗОРЫ

ЗНАЧЕНИЕ НИЗКОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА <i>Пайзиев Дж.Дж., Аляви Б.А.</i> .....	281
КЛИНИКО-ГУМОРАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ <i>Закирова Г.А.</i> .....	287
ИНТРАДИАЛИЗНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА – ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ <i>Муминов Ш.К., Касымова Г.Б.</i> .....	293
ИНГИБИТОР PCSK9 – ИНКЛИЗИРАН ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА <i>Аляви Б.А., Латипов Н.М., Кенжаев С.Р., Убайдуллаева Ш.М., Абдусаматов А.Х.</i> .....	297
ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА <i>Саидов Ш.Б.</i> .....	308
МЕТОДЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ <i>Убайдуллаева Ш.М., Аляви Б.А., Латипов Н.М., Кенжаев М.Л., Кодирова Ш.К.</i> .....	314
АСИММЕТРИК ДИМЕТИЛАРГИНИННИНГ ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ РИВОЖЛАНИШИДАГИ КЛИНИК-ПАТОФИЗИОЛОГИК АҲАМИЯТИ <i>Махкамова М.М., Нуриллаева Н.М.</i> .....	320

---

---

## АСИММЕТРИК ДИМЕТИЛАРГИНИННИНГ ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ РИВОЖЛАНИШИДАГИ КЛИНИК- ПАТОФИЗИОЛОГИК АҲАМИЯТИ

МАХКАМОВА М.М., НУРИЛЛАЕВА Н.М.

*Тошкент тиббиёт академияси*

### РЕЗЮМЕ

#### КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Махкамова М.М., Нуриллаева Н.М.

Ташкентская медицинская академия

Существуют различные патофизиологические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение роли веществ, участвующих в этих процессах, и их количества в крови в различных стадиях процесса имеет важное значение для ранней диагностики и прогноза заболевания. Асимметричный диметиларгинин является одним из таких веществ и считается одним из ключевых факторов развития сосудистых повреждений и атеросклероза. Увеличение количества асимметричного диметиларгинина в плазме крови вызывает повреждение сосудистой стенки, эндотелиальную дисфункцию, развитие атеросклероза и в конечном итоге развитие ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** асимметричный диметиларгинин, ишемическая болезнь сердца, коронарные сосуды, эндотелиальная дисфункция, L-аргинин, атеросклероз, предиктор.

### SUMMARY

#### CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Makhkamova M.M., Nurillaeva N.M.

Tashkent medical academy

There are various pathophysiological mechanisms for the development of cardiovascular diseases. Studying the role of substances involved in these processes and their amounts in the blood at various stages of the process is important for early diagnosis and prognosis of the disease. Asymmetric dimethylarginine is one of these substances and is considered one of the key factors in the development of vascular damage and atherosclerosis. An increase in the amount of asymmetric dimethylarginine in the blood plasma causes damage to the vascular wall, endothelial dysfunction, the development of atherosclerosis and ultimately the development of coronary heart disease.

**Keywords:** asymmetric dimethylarginine, ischemic heart disease, coronary vessels, endothelial dysfunction, L-arginine, atherosclerosis, predictor.

### ХУЛОСА

Юрак-қон томир касалликлари ривожланишининг турли патофизиологик механизмлари мавжуд. Ушбу жараёнларда иштирок этувчи моддаларнинг ролини ва жараённинг турли босқичларида қондаги миқдорини ўрганиш касалликнинг эрта диагностикаси ва прогнозида муҳим аҳамиятга эга. Асимметрик диметиларгинин ана шундай моддалардан бири бўлиб, томир шикастланиши ва атеросклероз ривожланишида калит омиллардан бири ҳисобланади. Қон плазмасида асимметрик диметиларгинин миқдорининг ортиши томир деворининг шикастланиши, эндотелиал дисфункция, атеросклероз ривожланишига ва охир-оқибат юрак ишемик касаллиги ривожланишига сабаб бўлади.

**Калит сўзлар:** асимметрик диметиларгинин, юрак ишемик касаллиги, коронар томирлар, эндотелиал дисфункция, L-аргинин, атеросклероз, предиктор.

**Кириш.** Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) бутун дунёда ўлим кўрсаткичи бўйича етакчи ўринларни эгаллайди. Сўнгги йилларда юрак-қон томир касалликлари ривожланиши профилактикаси, касалликни юзага келишига сабаб бўлувчи хавф омиллари, предиктор ва эрта маркерлари олимларда қизиқиш уйғотмоқда.

Асимметрик диметиларгинин (АДМА) моддаси ЮҚТК ривожланиши хавф омилларидан бири сифатида қайд этилган бўлиб, юрак ишемик касаллиги (ЮИК)нинг энг эрта маркерларидан бири

ҳисобланади [4]. Биокимёвий жиҳатдан АДМА L-аргининнинг структур аналоги ҳисобланиб, азот оксиди синтазининг (NOS) барча изомерлари фаоллигини ингибирлайди ва шу орқали, қон плазмаси ва тўқималарда азот оксиди ҳосил бўлиши механизмини бузади. 1992 йилда биринчи марта АДМанинг азот оксиди ҳосил бўлишини ингибирлаш хусусияти аниқланган [12]. Маълумки, азот оксиди томир тонусини сақлашда муҳим аҳамиятга эга, шунингдек, сўнгги илмий ишларда қон плазмасидаги АДМА даражаси ва ЮҚТК

ривожланиш частотаси ўртасидаги боғлиқлик аниқланган [3].

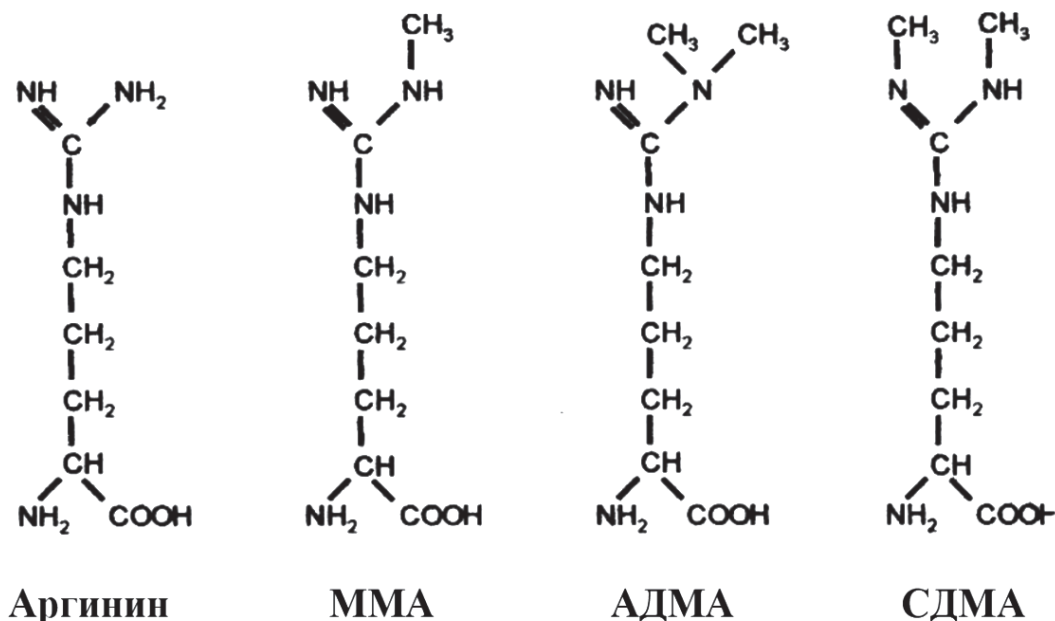
Атеросклерознинг ривожланишига, хусусан, коронар артерияларда атеросклероз жараёнига кўплаб омиллар таъсир қилади: ёш, жинс, ирсият, чекиш, кам жисмоний фаоллик, гипертония, ортиқча тана вазни, дислипидемия ва қандли диабет [5, 19, 25]. Буларга, шунингдек, гипергомоцистеинемия, қоннинг фибринолитик фаоллигидаги ўзгаришлар ва яллиғланиш кўрсаткичлари (С-реактив оқсил) киради. Замонавий тадқиқотларда эндотелиал дисфункция атеросклероз ва бошқа юрак-қон томир касалликлари ривожланиши учун мустақил хавф омили сифатида кўриб чиқилмоқда [1, 7].

**Эндоген метиларгинин ҳосилалари.** Инсон организмда аминокислоталар оқсилларнинг структур таркибига киради ва муҳим вазифаларни бажаради. Улардан бири, L-аргинин-асосий эндоген аминокислота ҳисобланиб, азот оксид синтаза ферменти таъсирида азот оксиди ҳосил бўлишида асосий субстрат ҳисобланади [3, 25]. Бундан ташқари, L-аргинин аммиак детоксикация жараёни маҳсулоти, сийдик кислотаси цикли метаболити бўлиб, орнитин, мочевина, креатинин ва бошқа бир қанча ферментлар ҳосил бўлишида марказий модда ҳисобланади.

Ҳайвонларда ва *in vitro* муҳитда ўтказилган тажриба натижаларига кўра, L-аргинин комбинирланган антиагрегант, антикоагуляцион ва антифибринолитик таъсирга эга [9]. Инсон танасида L-аргинин турли метаболик ўзгаришларга учрайди. Турли ферментлар таъсирида метил гуруҳларини, жумладан АДМАни ҳосил қилади. АДМА азот оксид синтазанинг субстрати сифатида L-аргинин билан рақобатдош модда ҳисобланиб, эндотелиал дисфункция чақириш хусусиятига эга [8, 17].

Инсон организмда, шунингдек, симметрик диметиларгинин (СДМА) ва N-монометиларгинин ҳосил бўлади, аммо СДМАнинг азот оксид синтаза ингибитори сифатидаги роли аниқланмаган, N-монометиларгининнинг қон плазмасидаги кўрсаткичи АДМАникига қараганда 10 марта кам [2]. Шу сабабли ҳам, аргинин ҳосилалари орасида АДМА энг муҳим аҳамиятга эга деб ҳисобланади (1-расм).

Инсон организмда АДМА синтез қилинувчи энг асосий манбалардан бири бу ўпкадир. Ўпкада кўп миқдорда қон томирлар мавжуд бўлиб, уларнинг эндотелий қаватида АДМА синтез қилинади. Аниқланишича, гипоксия ҳолатида эндотелийда аргинин метилланиш жараёни бошланади ва АДМА ҳосил бўлади [12].



1-расм. Аргинин ва метиларгинин ҳосилаларининг кимёвий структураси

Физиологик муҳитларда қон плазмасида АДМА концентрацияси нормада 0,3–1,4 мкмоль/л оралиғида бўлади [23]. Фағаси ва ҳаммуаллифлар бош мия лизатларига 2 мкмоль/л АДМА қўшилганда NOS фаоллиги 50% га камайганини аниқлашди [5]. Ўтказилган тадқиқот натижаларидан хулоса қилиш мумкинки, эндотелий ҳужайраларидаги АДМА миқдори *in vivo* муҳитда

азот оксиди регуляциясида иштирок этиш учун етарлидир.

**АДМА ва эндотелиал дисфункция.** Эндотелиал дисфункция томир тонуси ва ҳужайра ўсишини тартибга солувчи вазоактив моддаларни ишлаб чиқаришдаги номуносивлик сабабли ривожланади. Азот оксиди эндотелиал ҳужайралар фаолиятини таъминлашда муҳим аҳамиятга эга

бўлган воситачилардан биридир [10, 16]. У бевосита томирларни кенгайтирувчи таъсирга эга бўлиб [8], қуйидаги хусусиятлари ҳисобига атеросклерознинг ривожланишига тўсқинлик қилади: лейкоцитларнинг адгезия молекулалари экспрессиясини камайтиради, яллиғланишга қарши цитокинларни ингибирлайди, қоннинг коагуляцион тизимига кирувчи моддаларни балансда сақлаб туради, силлий мушак ҳужайралари (СМХ) пролиферациясини бошқаради ва тромбоцитлар агрегациясига таъсир қилади [3, 9].

Сўнги ўн йилликдаги кўплаб тадқиқотлар натижалари қон томир эндотелий қаватининг қон томир гомеостазини тартибга солишда муҳим аҳамиятини тасдиқлайди. Эндотелийнинг функционал ҳолатини баҳолаш мезони нитрат оксиди (NO) билан тартибга солинадиган эндотелийга боғлиқ вазодилатация ҳисобланади. Эндотелиал дисфункциянинг ЮҚТК, шу жумладан артериал гипертензия ривожланишидаги асосий механизм сифатидаги роли муҳокамаларга сабаб бўлиб келмоқда. АДМА эндотелиал NO синтазасининг (эNOS) эндоген рақобатбардош ингибитори бўлиб, ҳозирда кўпчилик тадқиқотчилар томонидан эндотелиал дисфункциянинг умумий қабул қилинган биомаркери сифатида кўриб чиқилмоқда [11, 19].

Маълум бўлишича, инсон танасида азот оксиди ҳосил бўлишининг бир нечта йўллари мавжуд. Улардан бири, азот оксид синтаза ферменти таъсирида азот оксидининг ҳосил бўлишидир. Ушбу ферментнинг 3 та изомери мавжуд [5, 17, 24]. I тип азот оксид синтаза, нейронал деб номланиб, миёча ва астроглия нейронларида тўпланади. II тип азот оксид синтаза ферменти яллиғланиш цитокинлари таъсирида экспрессияга учрайди [20]. III тип азот оксид синтаза ферменти эндотелийда жойлашган бўлиб, конституционал характерган эга [2]. Азот оксиди ҳосил бўлишининг яна бир йўли нитрат ва нитритларнинг кам кислородли муҳитда қайтарилиш жараёни ҳисобига юз беради. Таъкидлаш лозимки, бу йўл азот оксид синтаза ферментига боғлиқ бўлмаган, мустақил йўл бўлиб, бир қатор муаллифларнинг фикрига кўра, ишемия ривожланишига ва некроз жараёнига ўтишига сабаб бўлади [3].

**АДМанинг юрак-қон томир тизимига таъсири.** АДМА нафақат қон томирлар, балки бутун организм даражасида салбий таъсирга эга. У баъзи бир ҳужайраларда азот оксиди синтези сусайишига, теломерлар қисқаришига, 1- тур моноцитлар, интерлейкин-8 нинг хемотаксис омили секрецияси ортишига сабаб бўлади [11]. АДМА шунингдек, оксидланиш жараёнларига ҳам таъсир қилади ва оксидланишли стресс жараёнлари кучайишига сабаб бўлади [6]. АДМА маҳаллий ренин-ангиотензин-альдостерон тизимини фаоллаштириш орқали вазоконстрикцияга олиб келади. Бунинг натижасида, никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидаза ферменти фаоллиги ошади ва азот оксидининг фаоллиги сусаяди [18].

In vitro муҳитда ўтказилган тадқиқотлар натижаларида ҳужайра ичидаги ва ташқарисидаги муҳитда АДМА миқдорининг ортишига таъсир этувчи механизмлар ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, қон томир девори тонусининг ўзгариши L-аргинин метилтрансфераза ферментининг экспрессияси ва фаоллигининг ортишига сабаб бўлади [14]. Ушбу механизм гиперводемик ҳолатлар билан кечувчи – юрак етишмовчилиги ва буйрак етишмовчилиги каби касалликларда қонда АДМА миқдорининг ортиши сабабини тушунишга ёрдам беради [3, 18].

АДМА атерогенезнинг турли жараёнларига таъсир этиш хусусиятига эга. У моноцитлар адгезияси [10], яллиғланиш олди ва хемотоксик цитокинлар экспрессияси [21], макрофагларда оксидланган зичлиги паст липопротеидлар (ЗПЛП) тўпланиши каби жараёнларни стимуллади [16]. Атеросклероз ривожланиши хавфи мавжуд беморларда АДМА концентрацияси юқори бўлади.

АДМА инсон организмга патофизиологик асосланган дозада юборилганда, қуйидаги ўзгаришлар кузатилади: юрак қисқаришлар сони ва юрак отиш ҳажми камаяди, артериал қон босими ва умумий периферик қаршилиқ ортади [7]. Юқоридаги тадқиқот иши соғлом инсонларда ўтказилган бўлиб, АДМанинг фақат ўткир даврдаги таъсирини ифодалайди. Бир қанча илмий тадқиқотларда, АДМанинг қон плазмасида узоқ муддат давомида юқори концентрацияда сақланиб туриши натижасида атеросклероз ривожланиши тасдиқланган [15].

АДМанинг қон плазмасидаги даражаси нафақат ЮҚТК мавжудлиги билан боғлиқлиги, балки касаллик прогнозининг предиктори сифатида ҳам хизмат қилиши аниқланди. AtheroGene тадқиқотида (2005) ЮИК билан оғриган беморларда қонда АДМА концентрациясининг ортиши ЮИК ёки миокард инфаркти оқибатида ўлимнинг юқори хавфи билан боғлиқлиги кўрсатилган. Ушбу иш натриуретик пептид ва С-реактив оксид даражасидан қатъий назар, ЮИК бўлган шахсларда касаллик прогнозини аниқлашда АДМА миқдорининг аҳамиятини кўрсатиб берди [6]. Бу ушбу белгиларнинг ҳар бирининг концентрациясининг ўзгаришига асосланган патологик жараёнларнинг турли табиати билан боғлиқ бўлиши мумкин: кардиомиоцитларнинг ортиқча юклама билан ишлаши, яллиғланиш ва эндотелиал дисфункция [19]. ЮИК билан оғриган 2500 дан ортиқ беморларни қамраб олган яна бир йирик тадқиқот ҳам АДМА концентрациясининг умумий ва юрак-қон томир ўлимини башорат қилувчи омил сифатида аҳамиятини аниқлади [18].

Адабиётларда келтирилишича, африкаликларда бошқаларга қараганда юрак-қон томир касалликлари ва уларнинг асоратлари учраш частотаси юқори. Ўтказилган тадқиқотлар натижасида африка ирқига мансуб ва оқ танли соғлом шахсларда юрак-қон томир профилига кирувчи кўрсаткичлар

бир хил ва фақатгина АДМА кўрсаткичи фарқли эканлиги аниқланди. Тадқиқот муаллифлари эндотелиал дисфункция жараёни АДМА кўрсаткичи билан боғлиқ ва шу билан бирга бошқа мавжуд хавф омиллари эндотелийга таъсир ўтказмаган деган хулосага келдилар [5].

Аниқланишича, АДМА миқдорининг юқори бўлиши ангиогенез жараёнининг ингибирланиши билан ҳам боғлиқ [24]. Янги қон томирлар, шу жумладан артериолалар ҳосил бўлиши жараёнининг бузилишини бевосита АДМА миқдорининг ортиши ва бунинг таъсирида қонга ажралиб чиқувчи NO миқдорининг камайиши билан тушунтирилади [22].

ЮҚТК ривожланишида АДМанинг патологик ролини ўрганиш бўйича кўплаб тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, улардан бири PREVENCIÓN деб номланади. Ушбу популяцион тадқиқот иши 992 нафар беморни қамраб олган бўлиб, унда аниқланишича, АДМА уйқу артериялари атеросклерозининг мустақил предиктори ҳисобланади [12]. Яна бир тадқиқот ишида қондаги АДМА концентрацияси ва уйқу артерияси атеросклерози ўртасидаги боғлиқлик – қондаги АДМА кўрсаткичи интим-медиа қавати комплекси йўғонлашишининг мустақил предиктори эканлиги аниқланди [1, 13].

Қон плазмасида АДМА миқдорининг юқори бўлиши субклиник атеросклероз мавжудлигини англаши аниқланганидан сўнг, АДМА ва ЮИК оғирлик даражаси ўртасида алоқадорликни аниқлашга қаратилган ишлар олиб борилди [6, 22]. Тадқиқот ишида олимлар коронар қон томирлардаги эндотелиал дисфункция, эрта атеро-

склероз ва АДМА концентрациясининг юқорилиги ўртасида алоқадорликни аниқладилар [23]. Аниқланишича, 2-тур қандли диабет (ҚД2) билан оғриган беморлар қонида АДМА миқдори ортиши фақатгина ЮИК мавжудлиги билан боғлиқ [13]. CARDIAC тадқиқот иши натижаларига кўра, АДМА миқдорининг юқори бўлиши бевосита ЮИК мавжудлигидан дарак беради [4].

**Хулоса.** АДМА – юрак-қон томир касалликлари учун янги хавф омили ҳисобланиб, азот оксиди метаболизмига таъсир этиш орқали томирлар деворида эндотелиал дисфункция ривожланишига сабаб бўлади. Сўнги тадқиқотлар АДМанинг ЮҚТК ва айниқса атеросклероз ривожланиши учун мустақил хавф омили сифатида муҳимлигини кўрсатди. ЮИКда азот оксиди ва АДМА метаболизмидаги бузилишларнинг кўп жиҳатлари, хусусан, уларнинг атеросклеротик томирлар шикастланиш асоратларини ривожланишидаги аҳамияти ҳозирги кунга қадар кам ўрганилган. Шу сабабли, коронар қон томирлар касалликларининг ўткир ва сурункали шакллари бўлган беморларда АДМанинг ролини аниқлаш катта қизиқиш уйғотади. Бундан ташқари, АДМАга турли гуруҳ дори воситаларининг таъсири, давдан кейин АДМА кўрсаткичидаги ўзгаришлар, турли ЮҚТКларда унинг асосий маркер сифатида қабул қилиниши каби ҳолатлар бўйича ҳали клиник-экспериментал тадқиқот ишлари ўтказилмаган бўлиб, келажакда янги илмий изланишлар учун мавзу ҳисобланади.

## АДАБИЁТЛАР

1. Vallance P., Leone A., Calver A., et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure // *Lancet*. 1992. Vol. 339. 8793. P. 572–575.
2. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004. 109(23 Suppl. 1): III27–32.
3. Dayoub H., Achan V., Adimoolam S., Jacobi J., Stuehlinger M.C., Wang B.Y., et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation* 2003. Vol. 108. P. 3042–3047.
4. Faraci F.M., Brian J.E.J., and Heistad D.D. Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 1995. Vol. 269. H1522–H1527.
5. Fliser D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an «uraemic toxin» to a global cardiovascular risk molecule // *Eur. J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 35. P. 71–79.
6. Halder S.M., Stamler J.S. S-nitrosylation: integrator of cardiovascular performance and oxygen delivery. *J Clin Invest.* 2013. Vol. 123. P. 101–110.
7. MacAllister R.J., Parry H., Kimoto M., Ogawa T., Russell R.J., Hodson H. et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 119(8). P. 1533–1540.
8. Martens-Lobenhoffer J., Bode-Boger S.M. Measurement of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human plasma: from liquid chromatography estimation to liquid chromatography-mass spectrometry quantification // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 62. Suppl. 13. P. 61–68.
9. Nanayakkara P.W., Teerlink T., Stehouwer C.D., Allajar D., Spijkerman A., Schalkwijk C., ter Wee P.M., van Guldener C. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int.* 2005 Nov. Vol. 68(5). 2230–6. doi: 10.1111/j.1523–1755.2005.00680.x. PMID: 16221223.
10. Prasad R., Giri S., Nath N., Singh I., Singh A.K. GSNO attenuates EAE disease by S-nitrosylation-

- mediated modulation of endothelial-monocyte interactions. *Glia*. 2007. Vol. 55. P. 65–77.
11. Singh I., Kim J., Saxena N., Choi S., Islam S.M.T., Singh A.K., Khan M., Won J. Vascular and immunopathological role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Immunology*. 2021 Nov. Vol. 164(3). P. 602–616. doi: 10.1111/imm.13396. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34310708; PMCID: PMC8517583.
  12. Singh I., Kim J., Saxena N., Choi S., Islam S.M.T., Singh A.K., Khan M., Won J. Vascular and immunopathological role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Immunology*. 2021 Nov. 164(3). P. 602–616. doi: 10.1111/imm.13396. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34310708; PMCID: PMC8517583.
  13. Stühlinger M.C., Stanger O. Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab*. 2005. Feb. Vol. 6(1). P. 3–14. doi: 10.2174/1389200052997393. PMID: 15720202.
  14. Suda O., Tsutsui M., Morishita T., Tasaki H., Ueno S., Nakata S., et al. Asymmetric dimethylarginine produces vascular lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: involvement of renin-angiotensin system and oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004. Vol. 24. P. 1682–1688.
  15. Tang J., Frankel A., Cook R.J., Kim S., Paik W.K., Williams K.R., Clarke S., and Herschman H.R. PRMT1 is the predominant type I protein arginine methyltransferase in mammalian cells. *J Biol Chem* 2000. Vol. 275. P. 7723–7730.
  16. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med*. 2005. 10 Suppl. 1. S73–S81.
  17. Ueno S., Morino H., Sano A., and Kakimoto Y. Purification and characterization of D-3-aminoisobutyratepyruvate aminotransferase from rat liver. *Biochim Biophys Acta*. 1990. Vol. 1033. P. 169–175.
  18. Van Guldener C., Nanayakkara P.W., Stehouwer C.D. Homocysteine and asymmetric dimethylarginine (ADMA): biochemically linked but differently related to vascular disease in chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med*. 2007. Vol. 45(12). P. 1683–1687. doi: 10.1515/CCLM.2007.340. PMID: 17937610.
  19. Won J.S., Kim J., Annamalai B., Shunmugavel A., Singh I., Singh A.K. Protective role of S-nitrosoglutathione (GSNO) against cognitive impairment in rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Alzheimers Dis*. 2013. Vol. 34. P. 621–635.
  20. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a cardiovascular risk factor in end-state renal disease (ESRD) / C. Zoccali, F. Malamaci, G. Tripepi // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2006. Vol. 62. Suppl. 13. P. 131–135. 13.
  21. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move // *J. Hypertens*. 2006. Vol. 24(4). P. 611–619.
  22. Гилинский М. А., Брусенцев Е. Ю. Эндогенная регуляция биодоступности оксида азота. Клинические корреляты и подходы к анализу // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2007. № 3.
  23. Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза Михаил Михайлович, Шляхто Е.В., Лентц С.Р. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *АГ*. 2008. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/asimmetrichnyy-dimetilarginin-i-ego-rol-v-etilogii-i-patogeneze-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy> (дата обращения: 11.03.2024).
  24. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В. Дисфункция эндотелия – ранний маркёр дебюта артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. 13(S2): 110-а.