



Асимметричный диметиларгинин в качестве лабораторного критерия после корригирующей терапии у пациентов с аневризмой восходящего отдела грудной аорты

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0004

© Т.Ф. Субботина¹, Н.Д. Гаврилюк², Т.А. Дружкова², О.Б. Иртюга², В.Е. Успенский², О.М. Моисеева², А.А. Жлоба¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Субботина Татьяна Федоровна – ORCID 0000-0002-2278-8391; Гаврилюк Наталья Дмитриевна – ORCID 0000-0001-8084-3072; Дружкова Татьяна Александровна – ORCID 0000-0002-5031-1187; Иртюга Ольга Борисовна – ORCID 0000-0002-8656-3191; Успенский Владимир Евгеньевич – ORCID 0000-0002-7929-0594; Моисеева Ольга Михайловна – ORCID 0000-0002-7817-3847; Жлоба Александр Анатольевич – ORCID 0000-0003-0605-7617. Асимметричный диметиларгинин в качестве лабораторного критерия после корригирующей терапии у пациентов с аневризмой восходящего отдела грудной аорты. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022;1(46):40–46. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0004

Абстракт

Актуальность темы. Аневризма восходящего отдела аорты (АВОА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, связанных с нарушением функции эндотелия. Асимметричный диметиларгинин (АДМА) является ингибитором синтазы оксида азота и маркером эндотелиальной дисфункции. Мы исследовали уровни АДМА у пациентов с АВОА на фоне медикаментозной терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 86 пациентов с АВОА и 18 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и аналогичными факторами риска, но без патологии аорты. Всем пациентам проведена эхокардиография. Уровни АДМА в плазме измеряли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Уровни АДМА были повышены в обеих исследованных группах в сравнении с опубликованными ранее референсными значениями. У пациентов с АВОА он был выше, чем в группе сравнения ($p = 0,034$). Согласно модели многомерной регрессии, более высокий уровень АДМА был связан с диаметром восходящей аорты ($p = 0,017$), курением ($p = 0,016$) и расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($p = 0,005$).

Заключение. На фоне длительной медикаментозной терапии у пациентов с АВОА уровень АДМА остается существенно повышенным. Показана связь уровня АДМА с дилатацией восходящей аорты, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, является ли повышенный уровень АДМА причиной развития аневризмы восходящей аорты.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, аневризма грудной аорты, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания.

Asymmetric dimethylarginine as a laboratory criterion after corrective therapy in patients with ascending thoracic aortic aneurysm

T.F. Subbotina¹, N.D. Gavriulik², T.A. Druzhkova², O.B. Irtyuga², V.E. Uspenskiy², O.M. Moiseeva², A.A. Zhloba¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

² "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Ascending thoracic aortic aneurysm (aTAA) is a heterogeneous group of disorders involving impaired endothelial function. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a nitric oxide synthase inhibitor and an endothelial dysfunction marker. We investigated ADMA levels in patients with aTAA on the background correcting drug therapy.

Materials and Methods. Eighty-six patients with aTAA and 18 patients with cardiovascular diseases and similar risk factors, but without pathology of the left ventricular outflow tract were enrolled. All patients underwent echocardiography. Plasma ADMA levels were measured using high-performance liquid chromatography.

Results. ADMA levels were elevated in both patients' groups in comparison with previously published reference values. Nevertheless, ADMA level was higher in aTAA patients than in the comparison group ($p = 0.034$). According to the multivariate regression model higher ADMA level was associated with the ascending aortic diameter ($p = 0.017$), smoking ($p = 0.016$) and log transformed estimated glomerular filtration rate ($p = 0.005$).

Conclusion. Against the background of long-term drug therapy in patients with aTAA, the level of ADMA remains significantly increased. We have shown association of increased ADMA level with ascending aortic dilatation, but further studies are needed to understand whether increased ADMA level is the cause of ascending aortic aneurysm development.

Keywords: asymmetric dimethylarginine, thoracic aortic aneurysm, endothelial dysfunction, cardiovascular disease.

Введение

Аневризма восходящего отдела аорты (АВОА) относится к жизнеугрожающим состояниям в связи с высоким риском диссекции и разрыва, смертность при которых достигает 50% [1]. Распространенность АВОА в Западной Европе составляет 0,8% [2]. Пациенты с АВОА часто бывают бессимптомными. Поэтому диагноз, как правило, устанавливается после визуализирующего исследования (эхокардиография, компьютерная аортография), которое редко выполняется с целью скрининга, и, следовательно, не может обеспечить достаточно раннюю выявляемость данной патологии [1]. При хирургическом лечении АВОА прогнозируемый уровень смертности для плановых операций (3%) намного ниже, чем для экстренных случаев (15%) [3]. Хотя диаметр АВОА является общепринятым критерием хирургического вмешательства, для улучшения ранней диагностики и предотвращения развития осложнений необходим поиск наиболее информативных маркеров, помимо размера аневризмы. Многие исследователи пытались выявить потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры АВОА [4, 5]. Однако

эта проблема до сих пор не решена, так как не все механизмы, лежащие в основе развития АВОА, в настоящее время ясны.

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) является ингибитором эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и хорошо известным биомаркером эндотелиальной дисфункции, связанной с развитием и прогрессированием различных сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7]. Хотя информация о его роли в патологии сердечно-сосудистых заболеваний постоянно пополняется, данные о метаболизме АДМА у пациентов с АВОА ограничены.

Целью этого исследования было выявить взаимосвязь между уровнями АДМА и наличием АВОА. Учитывая, что часто диагноз АВОА впервые устанавливается у лиц немолодого возраста, с многочисленными факторами риска, установленными ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями и комплексной базовой терапией (антигипертензивной, гиполипидемической), представляло особый интерес оценить уровни АДМА на фоне стандартной медикаментозной терапии.

Материалы и методы

Этика

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (15.05.2012, № 0094). Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Письменное информированное согласие было получено от всех участников.

Пациенты

С мая 2012 г. по декабрь 2014 г. в исследование были включены 104 пациента, находившихся на обследовании в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» и подписавших информированное согласие. Исключение составляли пациенты с АВОА, вызванной травмой грудной клетки или операцией на аорте в анамнезе, а также пациенты с наследственными нарушениями соединительной ткани (синдром Марфана и др.), а также с воспалительными заболеваниями грудной аорты. Другими критериями исключения были: расслоение аорты, аневризмы брюшной аорты, злокачественные новообразования, печеночная, почечная недостаточность, а также сердечная недостаточность 4 функционального класса. Таким образом, основную группу составили 86 пациентов с АВОА: 62 пациента с трехстворчатым аортальным клапаном (ТАК) и 24 пациента с двустворчатым аортальным клапаном (ДАК). Группу сравнения составили 18 человек того же возраста с ТАК и нормальными размерами аорты, но с аналогичными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Группы были сопоставимы по исходным характеристикам, но различались по диаметру восходящей аорты в соответствии с критериями включения.

Визуализация

Всем пациентам была выполнена трансторакальная двумерная эхокардиография с доплеровским анализом на аппарате Vivid 7.0 (GE, США) в соответствии с действующими рекомендациями по эхокардиографии. Диагноз ДАК был основан на наличии только двух спаек, ограничивающих две створки аортального клапана при визуализации аортального клапана по короткой оси. Для количественной оценки диаметра восходящей аорты всем пациентам с АВОА была проведена мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением (Somatom Definition 128, Siemens, Германия). Критерием включения в группу АВОА был диаметр восходящей аорты (максимальный размер) $\geq 4,5$ – см для пациентов с ТАК и $\geq 4,0$ см – для пациентов с ДАК.

Образцы крови

Образцы крови собирали натощак в пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия в качестве анти-

коагулянта и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут при 4 °С сразу после сбора. До анализа образцы плазмы хранили замороженными при –80 °С. Уровни АДМА в плазме измеряли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии после твердофазной экстракции с использованием катионообменных картриджей Oasis MCX 1 см³/30 мг (Waters Corp., США) с последующей дериватизацией ортофталевым альдегидом [8]. Концентрацию общего гомоцистеина (оГци) определяли методом хемилюминесцентных микрочастиц (Abbott Clinical Chemistry, США). Определение концентраций общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли с использованием стандартных наборов реактивов фирмы Abbott Clinical Chemistry.

Статистика

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica для Windows 10.0 (StatSoft Inc., Талса, штат Оклахома, США). При нормальном распределении данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD), а при распределении, отличающемся от нормального, как медиана и квартили (Q25, Q75). Переменные с асимметричным распределением анализировали после логарифмического преобразования. Различия между нормально распределенными непрерывными значениями оценивали с помощью непарного двустороннего t-критерия или одностроннего дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным критерием Бонферрони. Различия между качественными переменными оценивали с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$. Для оценки связи двух непрерывных переменных вычисляли коэффициент корреляции рангов Спирмена. Многомерный регрессионный анализ был проведен для изучения связи АДМА с несколькими переменными.

Результаты

Основные клинико-лабораторные характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 1. Наглядно видно, что группы не имели существенных различий по распространенности и выраженности факторов риска, частоте коморбидной патологии. Практически все пациенты получали комплексную антигипертензивную и около трети пациентов – гиполипидемическую терапию.

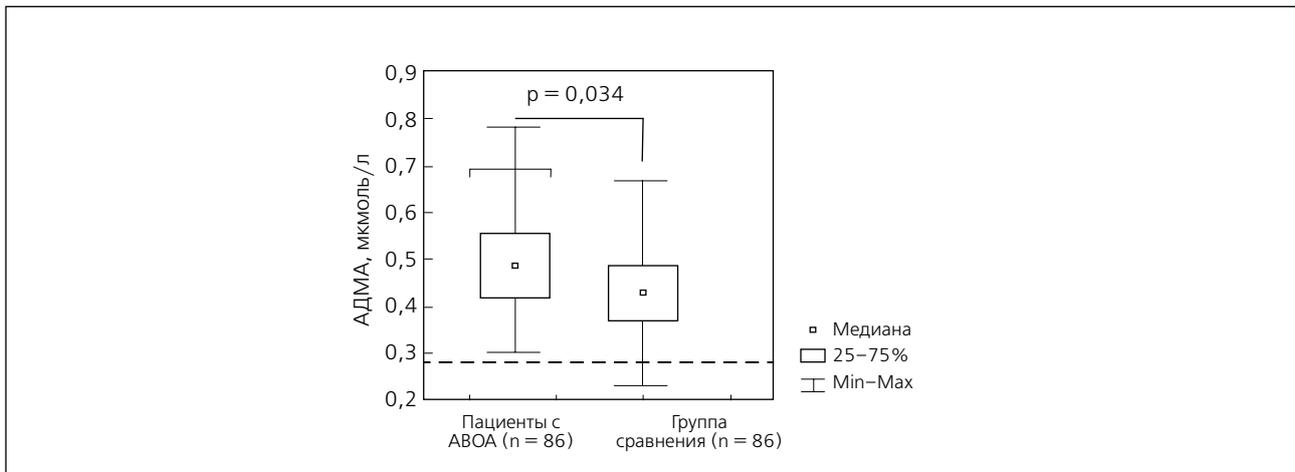
Уровни АДМА в плазме были выше в группе пациентов с АВОА, чем в группе сравнения ($p = 0,034$; рис. 1). Уровни АДМА в плазме не различались между пациентами в зависимости от морфологии аортального клапана: $0,49 \pm 0,11$ мкмоль/л – у пациентов с ТАК и $0,50 \pm 0,12$ мкмоль/л – у пациентов с ДАК ($p = 0,63$).

Таблица 1. Характеристика обследованных групп

Признаки	Пациенты с АВОА, n=86	Группа сравнения, n=18	Р
Демография и факторы риска			
Возраст (годы)	57,6 ± 8,6	55,1 ± 11,3	0,29
Ожирение, n (%)	39 (45%)	10 (55%)	0,44
ИМТ (кг/м ²)	28,7 ± 4,7	30,6 ± 6,0	0,14
Курение, n (%)	42 (48%)	8 (44%)	0,76
Длительность курения (годы)	25,8 ± 11,9	18,6 ± 12,9	0,11
Количество сигарет в день, n	19,17 ± 10,91	15,5 ± 7,98	0,31
Артериальная гипертензия, n (%)	73 (84%)	14 (78%)	0,54
Офисное систолическое АД (мм рт. ст.)	129 ± 14	134 ± 27	0,26
Офисное диастолическое АД (мм рт. ст.)	80 ± 11	85 ± 13	0,094
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	47 (55%)	9 (50%)	0,72
Окклюзионная болезнь артерий нижних конечностей, n (%)	4 (3%)	1 (6%)	0,35
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	11 (13%)	2 (11%)	0,41
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	8 (9%)	2 (11%)	0,79
Эхокардиография			
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы (мм)	43,3 ± 5,6	34,7 ± 3,9	< 0,001
Диаметр аорты на уровне синотубулярного соединения (мм)	47,1 ± 6,2	34,0 ± 3,5	< 0,001
Максимальный диаметр аорты (мм)	49,1 ± 7,1	35,3 ± 3,9	< 0,001
Пиковый градиент давления в аорте (мм рт. ст.)	14 ± 17	8 ± 3	0,14
Лабораторные данные			
Общий холестерин (ммоль/л)	4,92 ± 1,22	5,27 ± 0,91	0,23
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	2,87 ± 1,20	3,30 ± 1,45	0,36
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,21 ± 0,31	1,17 ± 0,23	0,58
рСКФ(мл/мин/1,73м ²)	95,06 ± 27,9	102,1 ± 34,8	0,35
АДМА (мкмоль/л)	0,49 ± 0,11	0,42 ± 0,1	0,034
С-реактивный белок (мг/л)	7,92 (0,78–1,57)	2,64 (1,3–3,1)	0,22
oГци (мкмоль/л)	13,8 ± 3,5	13,5 ± 7,1	0,79
Альбумин (г/л)	35 ± 4	36 ± 6	0,31
Медикаментозная терапия			
Антигипертензивные препараты, n (%)	68 (79%)	14 (78%)	0,58
Ингибиторы АПФ, n (%)	30 (35%)	5 (33%)	0,47
Блокаторы рецептора ангиотензина II, n (%)	11 (13%)	3 (17%)	0,39
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	10 (12%)	4 (22%)	0,18
Бета-блокаторы, n (%)	46 (53%)	9 (50%)	0,49
Диуретики, n (%)	28 (32%)	6 (33%)	0,56
Статины, n (%)	24 (28%)	6 (33%)	0,71

Примечания: АВОА – аневризма восходящего отдела грудной аорты; АД – артериальное давление; АДМА – асимметричный диметиларгинин; ИМТ – индекс массы тела; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; oГци – общий гомоцистеин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI).

Рисунок 1. Уровни асимметричного диметиларгинина в плазме пациентов с Аневризмой восходящего отдела грудной аорты и в группе сравнения



Примечание: сравнение с помощью дисперсионного анализа (ANOVA); пунктирной линией отмечен медианный уровень АДМА для здоровых лиц [8]; АВОА – аневризма восходящего отдела грудной аорты; АДМА – асимметричный диметиларгинин.

Мы обнаружили положительную корреляцию между уровнем АДМА в плазме и диаметром восходящей аорты ($r = 0,239$; $p = 0,018$). Кроме того, уровни АДМА коррелировали с логарифмом уровня оГци ($R_s = 0,23$, $p = 0,025$), а также с логарифмом расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ; $r = -0,29$; $p = 0,004$). Однако уровень оГци не отличался между пациентами с АВОА и группой сравнения ($p = 0,79$). Курение было тесно связано с более высоким уровнем АДМА: $0,52 \pm 0,11$ мкмоль/л – у курильщиков с АВОА по сравнению с $0,46 \pm 0,11$ мкмоль/л – у некурящих

с АВОА ($p = 0,002$). Согласно линейной регрессии, скорректированной с учетом курения, у курильщиков отмечается более тесная корреляция между АДМА и диаметром аорты ($r = 0,31$; $p = 0,032$) по сравнению с некурящими ($r = 0,23$; $p = 0,13$).

Результаты многомерного регрессионного анализа (табл. 2) показали, что диаметр восходящей аорты, курение и рСКФ являются предикторами уровня АДМА в крови.

Таблица 2. Многомерная регрессионная модель предикторов уровня асимметричного диметиларгинина в плазме

Модель/ Предикторы	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
	B	CO	β		
Постоянная	0,685	0,282		2,425	0,018
Возраст	0,0013	0,0016	0,096	0,833	0,407
Пол	-0,040	0,0249	-0,169	-1,606	0,112
Курение	0,055	0,022	0,258	2,473	0,016
Индекс массы тела	0,0008	0,0025	0,036	0,336	0,738
Диаметр восходящей аорты	0,0044	0,0018	0,284	2,430	0,017
Log рСКФ	-0,120	0,042	-0,323	-2,865	0,005
Log оГци	-0,0004	0,0463	-0,001	-0,009	0,993
Морфология аортального клапана	0,006	0,019	0,041	0,334	0,740

Примечания: общая характеристика модели: $R = 0,510$; скорректированный $R^2 = 0,186$; $F(8,79) = 3,4791$; $p < 0,017$. АДМА – асимметричный диметиларгинин; оГци – общий гомоцистеин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI); CO – стандартное отклонение.

Обсуждение

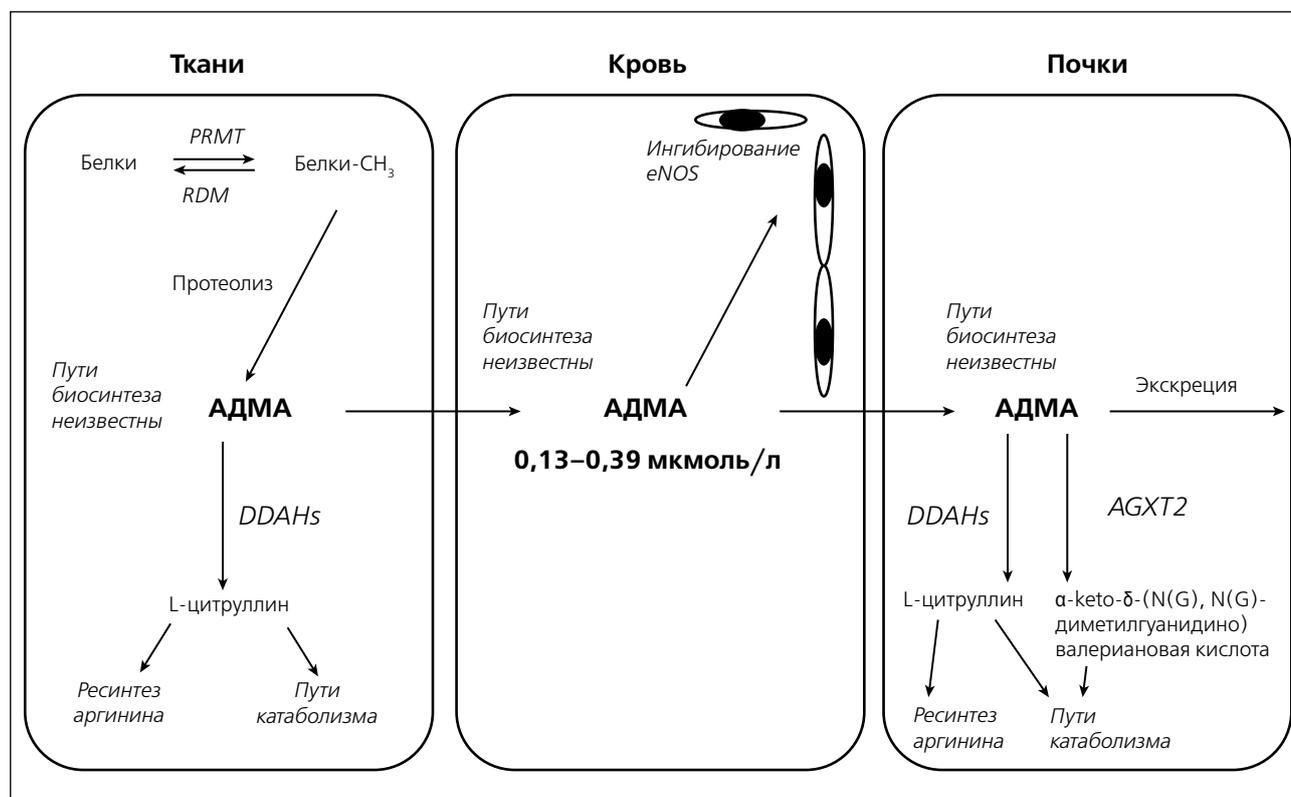
АВОА является полиэтиологическим заболеванием с подтвержденным патогенетическим звеном в виде эндотелиальной дисфункции. Оксид азота играет ключевую роль в регуляции гомеостаза сосудистой стенки, влияя на функцию эндотелиальных клеток. АДМА является ингибитором NO-синтазы и маркером эндотелиальной дисфункции. Обширные клинические данные свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые заболевания связаны с повышенным уровнем АДМА [9, 10]. Мы предположили, что высокие уровни АДМА играют роль в формировании АВОА. Несколько исследований по этой теме было уже проведено у пациентов с данной патологией [11, 12]. Большинство исследователей сравнивали уровни АДМА у пациентов с АВОА со здоровыми донорами без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, они не оценивали влияние общеизвестных факторов риска и проводимой медикаментозной терапии на уровни АДМА у пациентов с АВОА. Поэтому мы сравнили уровни АДМА в плазме у пациентов с АВОА и у людей с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Наши данные показывают значительные различия в уровнях АДМА между пациентами с АВОА

и группой сравнения со схожими факторами риска ССЗ. Результаты этого исследования согласуются с данными Drapisz et al. [12], где показано, что уровни АДМА были связаны с размером кольца аорты, максимальной скоростью кровотока в аорте, ее растяжимостью, индексом жесткости и деформацией у пациентов с нестенотическим ДАК. Однако, в отличие от нашего исследования, исследование [12] включало более молодых пациентов (от 24 до 33 лет) и только пациентов с ДАК. Интересно, что в нашем исследовании мы не обнаружили каких-либо различий в уровнях АДМА между пациентами с ТАК и ДАК, но обнаружили положительную корреляцию между повышенным уровнем АДМА в плазме и диаметром восходящей аорты.

Обнаруженная нами высокодостоверная отрицательная корреляция уровня АДМА с рСКФ представляется естественной, учитывая немногочисленность метаболических процессов, определяющих уровень АДМА в крови (рис. 2). Схема показывает, что АДМА не имеет путей биосинтеза, высвобождается исключительно за счет протеолиза метилированных внутриклеточных белков, а ее уровень в крови определяется скоростью экскреции и активностью двух ферментов, главным из которых является диметиларгинин-диметиламиногидролаза, которая наиболее представлена в почках [13].

Рисунок 2. Основные метаболические процессы, формирующие уровень асимметричного диметиларгинина в крови



Примечания: референсные границы уровня АДМА приведены согласно [8]; АДМА – асимметричный диметиларгинин; AGXT2 – аланин-глиоксилат аминотрансфераза 2; DDAHs – диметиларгинин-диметиламиногидролазы; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; PRMT = протеинаргинин-N-метилтрансферазы; RDM – аргининдеметилаза.

Мы также выявили значительную связь курения с уровнем АДМА в плазме, что согласуется с ранее опубликованными данными [14, 15]. Регулярное курение сигарет может повысить уровень АДМА, о чем ранее сообщали Campesi et al. [14], и было подтверждено в нашем исследовании. В случае пациентов с общеизвестными факторами риска ССЗ эта корреляция более сильная из-за изначально более высоких уровней АДМА, ассоциированных с АВОА. В настоящем исследовании мы обнаружили значительные различия в уровнях АДМА между некурящими пациентами с АВОА и некурящими пациентами из группы сравнения. Нет рандомизированных проспективных исследований, где изучалось бы влияние отказа от курения на прогрессирование АВОА. Однако среди курящих пациентов с АВОА скорость расширения аневризмы была выше в отличие от некурящих [16].

Таким образом, модель многомерной регрессии подтвердила наличие значимой положительной корреляции между уровнями АДМА и диаметром восходящей аорты, что согласуется с ранее опубликованными данными [11]. Тем не менее предметом дальнейших исследований остается вопрос, вызывает ли повышенный уровень АДМА дилатацию восходящей аорты или только отражает другие патологические процессы в сосудистой стенке.

Заключение

На фоне адекватной медикаментозной терапии, в первую очередь антигипертензивной и гиполипидемической, у пациентов отмечено существенное повышение уровня АДМА относительно известных референсных границ. Уровень АДМА был достоверно выше у пациентов с АВОА, чем в группе сравнения, которая отличалась от основной только отсутствием аневризмы восходящей аорты. Уровень АДМА не различался между пациентами с различными морфологическими вариантами аортального клапана.

Нами установлена сильная связь между диаметром восходящей аорты и уровнем АДМА в плазме. Основными факторами риска, влияющими на уровень АДМА, были курение и снижение рСКФ. Таким образом, уровень АДМА может рассматриваться в качестве лабораторного критерия ССЗ и, в частности, АВОА даже на фоне длительной терапии.

Ограничения

Следует отметить некоторые ограничения этого исследования. Исследование не включало долгосрочного проспективного наблюдения с повторными обследованиями и, следовательно, не документировало прогностическое значение уровня АДМА как биомаркера прогрессирования АВОА.

Благодарности

Авторы благодарят Н.П. Алексею за помощь в статистической обработке данных.

Acknowledgements

The authors thank N.P. Alekseev for help in statistical data processing.

Финансовая поддержка и конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. Исследование выполнено в рамках государственного задания.

Financial support and conflict of interest

The authors declared no potential conflict of interest. The study was carried out within the framework of the state assignment.

Список литературы / References

1. *Clinical guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of aortic diseases (2017). Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2018;11(1):7-67. Russian (Клинические рекомендации. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты (2017). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;11(1):7-67).*
2. Landenbed M, Engström G, Gottsäter A, Caulfield MP, Hedblad B, Newton-Cheh C, et al. Risk profiles for aortic dissection and ruptured or surgically treated aneurysms: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc. 2015;4(1):e001513. doi: 10.1161/JAHA.114.001513.*
3. Williams JB, Peterson ED, Zhao Y, O'Brien SM, Andersen ND, Miller DC, et al. Contemporary results for proximal aortic replacement in North America. *J Am Coll Cardiol. 2012 Sep 25;60(13):1156-62. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.023.*
4. van Bogerijen GH, Tolenaar JL, Grassi V, Lomazzi C, Segreti S, Rampoldi V, et al. Biomarkers in TAA—the Holy Grail. *Prog Cardiovasc Dis. 2013;56(1):109-115. doi: 10.1016/j.pcad.2013.05.004.*
5. Ikonomidis JS, Ivey CR, Wheeler JB, Akerman AW, Rice A, Patel RK, et al. Plasma biomarkers for distinguishing etiologic subtypes of thoracic aortic aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145(5):1326-1333. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.027.*

6. Zbloba AA. *The role of ADMA as an endogenous inhibitor of eNOS and one of the mediators of development of vasomotor endothelial dysfunction. Regionarnoe Krovoobraschenie i Mikrotsirkulyatsiya = Regional blood circulation and microcirculation.* 2007;6(23):4-14. Russian. (Жлоба А.А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007;6(23):4-14).
7. Ari H, Ari S, Erdo an E, Tiryakio lu O, Bstnda Y, Huysal K, et al. *A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events: asymmetric dimethylarginine.* Heart Vess. 2010;25:19-26. doi: 10.1007/s00380-009-1158-x.
8. Zbloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES, Moiseeva OM, Druzhbkova TA, Zbiduleva EV, et al. *Trimethyl-L-lysine, the metabolic precursor of carnitine, and methylated derivatives of arginine in patients with cardiovascular diseases. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2015;21(6):587-594. Russian (Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С., Моисеева О.М., Дружкова Т.А., Жидулева Е.В., Гаврилюк Н.Д., Иртюга О.Б., Лоцман Е.В. Метаболический предшественник карнитина триметил-L-лизин и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):587-594).
9. Aicher D, Urbich C, Zeiber A, Dimmeler S, Schöfers HJ. *Endothelial nitric oxide synthase in bicuspid aortic valve disease.* Ann Thorac Surg. 2007;83:1290-1294. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.086.
10. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. *Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis.* Circulation. 2007;115:459-467. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
11. Ali OA, Chapman M, Nguyen TH, Chirkov YY, Heresztyn T, Mundisugib J, Horowitz JD. *Interactions between inflammatory activation and endothelial dysfunction selectively modulate valve disease progression in patients with bicuspid aortic valve.* Heart. 2014;100(10):800-805. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305509.
12. Drapisz S, Gyralczyk T, Jamka-Miszalski T, Olszowska M, Undas A. *Nonstenotic bicuspid aortic valve is associated with elevated plasma asymmetric dimethylarginine.* J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013;14:446-452. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283588dfa.
13. Teerlink T. *ADMA metabolism and clearance.* Vasc Med. 2005;10(Suppl 1):S73-81. doi: 10.1191/1358863x05vm597oa.
14. Campesi I, Carru C, Zinellu A, Occhioni S, Sanna M, Palermo M, et al. *Regular cigarette smoking influences the transsulfuration pathway, endothelial function, and inflammation biomarkers in a sex-gender specific manner in healthy young humans.* Am J Transl Res. 2013;5(5):497-509.
15. Alkan FA, Cakmak G, Karis D, Sa lam ZA, Saler T, Temiz LU, et al. *The evaluation of plasma viscosity and endothelial dysfunction in smoking individuals.* Clin Hemorheol Microcirc. 2014;58(3):403-413. doi: 10.3233/CH-131796.
16. Dapunt OE, Galla JD, Sadeghi AM, Lansman SL, Mezrow CK, de Asla RA, et al. *The natural history of thoracic aortic aneurysms.* J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;107(5):1323-1332.