

© ПИЗОВ Н.А., ПИЗОВА Н.В., 2026

АСИММЕТРИЧНЫЙ ДИМЕТИЛАРГИНИН КАК БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОСНОВНЫХ ПОДТИПАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У МУЖЧИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

Пизов Н.А.¹, Пизова Н.В.²¹Клиническая больница № 2, Ярославль, Россия²Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Резюме

Цель исследования: определить уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) в плазме крови и оценить его роль в развитии эндотелиальной дисфункции при различных патогенетических подтипах инсульта у мужчин трудоспособного возраста (18–50 лет).

Материал и методы. Исследование проведено на выборке из 125 больных мужчин в возрасте 18–50 лет (средний возраст составил $42,6 \pm 5,3$ года) с различными подтипами ишемического инсульта (ИИ), поступивших в неврологическое отделение в период до пандемии COVID-19. В исследование включено 60 пациентов с атеротромботическим инсультом (АТИ), 46 пациентов с лакунарным инсультом (ЛИ) и 19 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ). Подтип ИИ определялся на основании классификации TOAST. Были проведены оценка факторов риска, детальный соматический и неврологический осмотры, нейровизуализационное исследование головного мозга, ультразвуковое исследование магистральных артерий головы, лабораторное исследование.

Результаты. У пациентов в возрасте 18–50 лет с различными подтипами ИИ выявлялись следующие факторы риска: артериальная гипертензия — в 83,2% случаев, дислипидемия — в 50,4%, сахарный диабет — в 8%, курение — в 67,2%, употребление алкоголя — в 29,6%, ожирение — в 16,8%, нарушение ритма сердца — в 12%, перенесенный инсульт в анамнезе — в 16,8%, перенесенный ранее острый инфаркт миокарда — в 10,4% случаев. АДМА был выше у пациентов с АТИ и с ЛИ по сравнению с пациентами с КЭИ. У пациентов с АТИ были самые высокие уровни АДМА. Пациенты с АТИ в возрасте 41–50 лет имели более высокие уровни АДМА по сравнению с пациентами в возрасте 31–40 лет. У пациентов с ЛИ и КЭИ более высокие уровни АДМА были в возрасте 31–40 лет по сравнению с пациентами в возрасте 41–50 лет. Выявлены значимые корреляции между уровнем АДМА и отдельными факторами риска при различных подтипах ИИ.

Заключение. Изменения уровня АДМА связано с развитием и прогрессированием атеросклероза и эндотелиальной дисфункции у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ИИ.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, эндотелиальная дисфункция атеротромботический, лакунарный и кардиоэмболический подтипы ишемического инсульта, мужчины в возрасте 18–50 лет

Для цитирования: Пизов Н.А., Пизова Н.В. Асимметричный диметиларгинин как биохимический маркер дисфункции эндотелия при основных подтипах ишемического инсульта у мужчин трудоспособного возраста. *Российский неврологический журнал*. 2026;31(2):51–59. DOI 10.30629/2658-7947-2026-31-2-51-59

Для корреспонденции: Пизова Н.В., e-mail: pizova@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Пизов Н.А., <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>; e-mail: pizov.n.a@gmail.com

Пизова Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>; e-mail: pizova@yandex.ru

ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE AS A BIOCHEMICAL MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN MAJOR SUBTYPES OF ISCHEMIC STROKE IN WORKING-AGE MEN

Pizov N.A.¹, Pizova N.V.²¹Clinical Hospital No.2, Yaroslavl, Russia²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

The aim. To determine the level of ADMA in blood plasma and evaluate its role in the development of endothelial dysfunction in various pathogenetic subtypes of stroke in working-age men (18–50 years).

Material and methods. The study was conducted on a sample of 125 men (mean age 42.6 ± 5.3 years) with various subtypes of IS who were admitted to the neurological department before the COVID-19 pandemic. The study included 60 patients with atherothrombotic stroke (ATS), 46 patients with lacunar stroke (LS), and 19 patients with cardioembolic stroke (CES). The IS subtype was determined based on the TOAST classification (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). The patients underwent risk factor assessment, detailed somatic and neurological examinations, neuroimaging of the brain, ultrasound examination of the main arteries of the head, and laboratory tests.

Results. In men aged 18–50 years with various subtypes of IS, the following risk factors were identified: arterial hypertension in 83.2%, dyslipidemia in 50.4%, diabetes mellitus in 8%, smoking in 67.2%, alcohol consumption in

29.6%, obesity in 16.8%, cardiac arrhythmia in 12%, a history of stroke in 16.8%, and a history of acute myocardial infarction in 10.4%. In men aged 18–50, the level of ADMA was higher in patients with ATS and LS compared to patients with CES. Patients with ATS had the highest levels of ADMA. Patients with ATS aged 41–50 had higher levels of ADMA compared to patients aged 31–40. Patients with LS and CES had higher levels of ADMA at the age of 31–40 years compared to patients aged 41–50 years. Significant correlations were found between the level of ADMA and individual risk factors in different subtypes of IS.

Conclusion. The identified changes in the level of ADMA and the obtained correlation relationships reflect the role of ADMA in the development and progression of atherosclerosis and endothelial dysfunction in men aged 18–50 with various subtypes of IS.

Key words: asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction, atherothrombotic, lacunar, and cardioembolic subtypes of ischemic stroke, men aged 18–50 years

For citation: Pizov N.A., Pizova N.V. Asymmetric dimethylarginine as a biochemical marker of endothelial dysfunction in major subtypes of ischemic stroke in working-age men. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2026;31(2):51–59. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2026-31-2-51-59

For correspondence: Pizova N.V., e-mail: pizova@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about the authors

Pizov N.A., <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>; e-mail: pizov.n.a@gmail.com

Pizova N.V. <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>; e-mail: pizova@yandex.ru

Received 26.02.2026
Accepted 25.03.2026

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АДМА — асимметричный диметиларгинин, АТИ — атеротромботический инсульт, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ИИ — ишемический инсульт, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, ЛИ — лакунарный инсульт, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

Ишемический инсульт (ИИ) остается одним из распространенных заболеваний с существенными социально-экономическими последствиями. В настоящее время показано, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет ключевую роль в патофизиологии инсульта [1, 2]. Известно, что эндотелий выполняет несколько важных функций помимо формирования барьера между кровеносными сосудами и периваскулярным пространством. Вместе с базальной мембраной, перичитами и отростками астроцитов эндотелиальные клетки стенки капилляров головного мозга формируют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [3]. Эндотелий регулирует сосудистый тонус, вырабатывая множество сосудосуживающих (эндотелин, ангиотензин II, тромбоксан A2, активные формы кислорода) и сосудорасширяющих факторов (оксид азота [NO], простагландины, эндотелий-зависимый гиперполяризирующий фактор (англ. — endothelium-derived hyperpolarizing factor)). Эндотелий участвует в процессах фибринолиза и свертывания крови, а также в ангиогенезе и воспалении [2, 4].

Нормальная функция эндотелия может нарушаться под воздействием различных факторов, таких как напряжение сдвига, избыточное образование АФК, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к ЭД — патологическому

состоянию, при котором нарушается вазомоторная и барьерная функции эндотелия, а также тромборезистентность [2, 5]. Факторы, опосредующие эти изменения, гетерогенны и включают генетическую предрасположенность, ССЗ, а также окислительный стресс [5].

Множество молекул, высвобождаемых активированным эндотелием, были предложены в качестве новых биомаркеров ЭД при атеросклерозе и других ССЗ (например, артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), ишемической болезни сердца и др.). Асимметричный диметиларгинин (АДМА) является одним из сывороточных биомаркеров ЭД [6]. Это эндогенный метаболит, который ингибирует синтазу оксида азота (NO), что может нарушать функцию сосудов, например, снижать сосудорасширяющее действие NO. Снижение выработки NO эндотелием может вызывать активацию эндотелиальных клеток сосудов. Повышенный уровень АДМА в плазме крови указывает на ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и развитие ЭД. Таким образом, АДМА может служить специфическим биомаркером активации эндотелия, повышенный уровень связан с развитием ССЗ, таких как гиперлипидемия, АГ, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, инсульт [6]. С другой стороны, снижение уровня АДМА в плазме после чрескожного коронарного вмешательства может свидетельствовать об уменьшении риска повторных сердечно-сосудистых событий [6].

Цель исследования: определить уровень АДМА в плазме крови и оценить его роль в развитии эндотелиальной дисфункции при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта у мужчин трудоспособного возраста (18–50 лет).

Материал и методы. Исследование было проведено в период 2018–2020 гг. на выборке, состоящей из 125 мужчин 18–50 лет с тремя основными подтипами ИИ, определенными согласно критериям TOAST [7]: 60 пациентов с атеротромботическим инсультом (АТИ), 46 пациентов с лакунарным инсультом (ЛИ) и 19 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ).

Критерии включения: пациенты в возрасте 18–50 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании; нейровизуализационно подтвержденный инфаркт головного мозга; атеротромботический, лакунарный или кардиоэмболический подтипы ИИ.

Критерии исключения: наличие конкурирующей причины развития ИИ; наличие у пациента инсульта неизвестной этиологии — подтвержденный при нейровизуализации инсульт с неизвестным источником несмотря на тщательное дообследование; выявление у пациента двух и более потенциальных причин инсульта; наличие у пациента транзиторной ишемической атаки; наличие внутримозгового кровоизлияния.

Согласно протоколу исследования проводились оценка факторов риска, неврологический осмотр при поступлении и выписке с применением специализированных оценочных шкал — шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS), модифицированной шкалы Рэнкин и шкалы мобильности Ривермид. Всем пациентам были проведены компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Инструментальные исследования включали также ультразвуковое исследование (УЗИ) магистральных артерий головы (МАГ) и ЭХО-кардиоскопию. Лабораторное исследование включало биохимический анализ крови, исследование параметров гемостаза, показателей липидного обмена.

Сосудодвигательная функция эндотелия оценивалась с помощью ультразвуковой манжеточной пробы (МП) по методике Celermajer D.S. и соавт. [8] с исследованием поток-опосредованной дилатации плечевой артерии (ПОДПЛА). После определения на здоровой руке исходного диаметра плечевой артерии (ПЛА) ($D_{исх}$) с помощью манжеты тонометра создавалось давление, превышающее исходное на 50 мм рт. ст. После выпуска воздуха из манжеты через 60 с измеряли ее конечный диаметр ($D_{кон}$). Рассчитывался максимальный процент прироста диаметра ПЛА (прирост $D\%$) по следующей формуле: $прирост\ D\% = (D_{кон} - D_{исх}) / D_{исх} \times 100\%$ [9]. По результатам пробы нормальной реакцией считалась дилатация ПЛА более чем на 10% от исходного диаметра, недостаточная вазодилатация — при приросте диаметра от 3 до 10%, вазоконстрикция — при изменении диаметра менее, чем на 2,9% [10]. Исследование ПОДПЛА было проведено 36 пациентам с АТИ, 34 пациентам с ЛИ и всем 19 пациентам с КЭИ на третьи сутки от развития ИИ.

Исследование АДМА проводилось методом ИФА с использованием помощью программируемого фотометра ImmunoChem-2100 на основе метода ELISA. Применялись реагенты фирмы Immundiagnostik (Германия). Исследование АДМА было проведено 89 пациентам с ИИ, в том числе 36 пациентам с АТИ, 34 пациентам с ЛИ и 19 пациентам с КЭ.

Всем пациентам проводилось медикаментозное лечение с учетом подтипа ИИ, которое включало по показаниям антиагреганты или антикоагулянты и нейропротекторы. Никому из пациентов не была проведена тромболитическая терапия.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 25.

Результаты. Основными факторами риска были АГ — в 83,2%, дислипидемия — в 50,4%, СД — в 8%, курение — в 67,2%, употребление алкоголя — в 29,6%, ожирение — в 16,8%, нарушение ритма сердца (НРС) — в 12%, перенесенный ранее инсульт — в 16,8% и перенесенный ранее острый инфаркт миокарда (ОИМ) — 10,4% случаев. Частота встречаемости этих факторов риска в зависимости от подтипа ИИ представлены в таблице 1.

У обследованных пациентов в большинстве случаев отмечалось наличие сразу нескольких факторов риска. Четыре и более факторов риска выявлялись в 71,7% случаев у пациентов с АТИ и в 73,7% случаев у пациентов с КЭИ. У пациентов с ЛИ в большинстве случаев (84,7%) наблюдалось не более трех факторов риска (таблица 2).

Средний уровень АДМА был $1,5 \pm 0,4$ мкмоль/л у пациентов с АТИ, $0,8 \pm 0,4$ мкмоль/л у пациентов с ЛИ и $0,4 \pm 0,1$ мкмоль/л у пациентов с КЭИ (для мужчин референсные значения АДМА: $0,4 - 0,79$ мкмоль/л [11]). Достоверно более высокие уровни АДМА наблюдались у пациентов с АТИ и ЛИ по сравнению с пациентами с КЭИ ($p < 0,001$), а также у пациентов с АТИ по сравнению с пациентами с ЛИ ($p < 0,001$). Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 3.

Все пациенты были поделены на две возрастные подгруппы — 31–40 и 41–50 лет. У пациентов с ЛИ и КЭИ уровни АДМА были выше в возрасте 31–40 лет ($0,86 \pm 0,33$ и $0,45 \pm 0,16$ мкмоль/л) по сравнению с пациентами в возрасте 41–50 лет ($0,72 \pm 0,38$ и $0,38 \pm 0,12$ мкмоль/л). У пациентов с АТИ с возрастом отмечалось увеличение уровня АДМА ($1,38 \pm 0,57$ мкмоль/л в возрасте 31–40 лет и $1,47 \pm 0,4$ мкмоль/л в возрасте 41–50 лет). Были выявлены статистически значимые различия в уровнях АДМА в разных возрастных группах в зависимости от подтипа ИИ (таблица 4).

При оценке сосудодвигательной функции эндотелия у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ИИ по данным ультразвуковой МП нарушения наблюдались в 73,3% случаев, из которых недостаточная вазодилатация отмечена у 74,2% пациентов и вазоконстрикция — у 25,8% пациентов. Прирост диаметра ПЛА составил $6,23 \pm 3,83\%$ у пациентов с АТИ, $6,8 \pm 6,14\%$ у пациентов с КЭ и $8,5 \pm 3,6\%$

Основные факторы риска у мужчин 18–50 лет с разными подтипами ишемического инсульта

| Показатель | АТИ | ЛИ | КЭИ | P ¹ | P ² | P ³ |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| Возраст, годы | 43,3 ± 3,8 | 41,4 ± 3,4 | 43,2 ± 6,4 | – | – | – |
| АГ, % | 75 | 97,8 | 73,7% | – | < 0,001 | 0,002 |
| АД сист. (мм рт. ст.) | 152,5 ± 29,0 | 154,7 ± 19,6 | 140,7 ± 19,3 | 0,011 | – | 0,007 |
| АД диаст. (мм рт. ст.) | 94,4 ± 13,0 | 89,2 ± 8,8 | 84,3 ± 10,3 | 0,012 | – | 0,033 |
| Отсутствие гипотензивной терапии, % | 80 | 84,8 | 89,5 | – | – | – |
| СД, % | 8,3 | 6,5 | 10,5 | – | – | – |
| Дислипидемия, % | 60 | 41,3 | 42,1 | – | 0,021 | – |
| Курение, % | 71,7 | 67,4 | 52,6 | – | – | – |
| Регулярное употребление алкоголя, % | 35,0 | 19,6 | 36,8 | – | – | – |
| Употребление алкоголя накануне ИИ, % | 33,3 | 10,9 | 5,3 | 0,016 | 0,007 | – |
| ИМТ > 25, % | 23,3 | 8,7 | 15,8 | – | – | – |
| НРС, % | 0 | 0 | 42,1 | 0,015 | – | < 0,001 |
| ОНМК в анамнезе, % | 13,3 | 17,4 | 26,3 | – | – | – |
| ОИМ в анамнезе, % | 13,3 | 0 | 42,1 | < 0,001 | 0,046 | < 0,001 |

Примечание: P¹ — достоверность различий между АТИ и КЭИ; P² — достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ — достоверность различий между КЭИ и ЛИ. АТИ — атеротромботический инсульт; ЛИ — лакунарный инсульт; КЭИ — кардиоэмболический инсульт; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет; ИИ — ишемический инсульт; ИМТ — индекс массы тела; НРС — нарушения ритма сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

Table 1

The main risk factors in men aged 18–50 with different subtypes of ischemic stroke

| Parameters | ATS | LS | CES | P ¹ | P ² | P ³ |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| Age, years | 43.3 ± 3.8 | 41.4 ± 3.4 | 43.2 ± 6.4 | – | – | – |
| AH, % | 75.0 | 97.8 | 73.7 | – | < 0.001 | 0.002 |
| Systolic BP, mmHg | 152.5 ± 29.0 | 154.7 ± 19.6 | 140.7 ± 19.3 | 0.011 | – | 0.007 |
| Diastolic BP, mmHg | 94.4 ± 13.0 | 89.2 ± 8.8 | 84.3 ± 10.3 | 0.012 | – | 0.033 |
| Lack of antihypertensive therapy, % | 80.0 | 84.8 | 89.5 | – | – | – |
| DM, % | 8.3 | 6.5 | 10.5 | – | – | – |
| Dyslipidemia, % | 60.0 | 41.3 | 42.1 | – | 0.021 | – |
| Cigarette smoking, % | 71.7 | 67.4 | 52.6 | – | – | – |
| Regular alcohol consumption, % | 35.0 | 19.6 | 36.8 | – | – | – |
| Alcohol consumption before an IS, % | 33.3 | 10.9 | 5.3 | 0.016 | 0.007 | – |
| BMI > 25, % | 23.3 | 8.7 | 15.8 | – | – | – |
| CA, % | 0 | 0 | 42.1 | 0.015 | – | < 0.001 |
| History of ACVA, % | 13.3 | 17.4 | 26.3 | – | – | – |
| History of AMI, % | 13.3 | 0 | 42.1 | < 0.001 | 0.046 | < 0.001 |

Note: P¹ — the reliability of the differences between ATS and CES; P² — the reliability of the differences between ATS and LS; P³ — the reliability of the differences between CES and LS. ATS — atherothrombotic stroke; LS — lacunar stroke; CES — cardioembolic stroke; AH — arterial hypertension; BP — blood pressure, mmHg; DM — diabetes mellitus; IS — ischemic stroke; BMI — body mass index; CA — cardiac arrhythmias; ACVA — acute cerebrovascular accident; AMI — acute myocardial infarction.

Таблица 2

Частота сочетания факторов риска у мужчин 18–50 лет при различных подтипах ишемического инсульта, %

| Подтип ИИ | 1 фактор | 2 фактора | 3 фактора | 4 фактора | 5 факторов | 6 факторов |
|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| АТИ | 0 | 8,3 | 20,0 | 45,0 | 18,4 | 8,3 |
| ЛИ | 10,9 | 36,9 | 36,9 | 13,1 | 2,2 | 0 |
| КЭИ | 0 | 10,5 | 15,8 | 47,4 | 21,0 | 5,3 |

Примечание: ИИ — ишемический инсульт; АТИ — атеротромботический инсульт; ЛИ — лакунарный инсульт; КЭИ — кардиоэмболический инсульт.

Table 2

Frequency of risk factor combinations in men aged 18–50 with different subtypes of ischemic stroke, %

| Subtype of IS | 1 factor | 2 factors | 3 factors | 4 factors | 5 factors | 6 factors |
|---------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| ATS | 0 | 8.3 | 20 | 45 | 18.4 | 8.3 |
| LS | 10.9 | 36.9 | 36.9 | 13.1 | 2.2 | 0 |
| CES | 0 | 10.5 | 15.8 | 47.4 | 21.0 | 5.3 |

Note: IS — ischemic stroke; ATS — atherothrombotic stroke; LS — lacunar stroke; CES — cardioembolic stroke.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи асимметричного диметиларгинина у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ишемического инсульта

| Показатель | АТИ | ЛИ | КЭИ |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Тромбоциты | $p = 0,335; r < 0,05$ | – | – |
| РФМК | $p = 0,750; r < 0,05$ | – | – |
| АГ | – | – | $p = 0,339; r < 0,05$ |
| Курение | – | $p = 0,324; r < 0,05$ | – |
| Атеросклеротическое поражение МАГ | – | $r = -0,437, p = 0,01$ | $r = -0,448, p < 0,05$ |

Примечание: РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; АГ — артериальная гипертензия; МАГ — магистральные артерии головы; АТИ — атеротромботический инсульт; ЛИ — лакунарный инсульт; КЭИ — кардиоэмболический инсульт.

Table 3

Correlation of asymmetric dimethylarginine in men aged 18–50 with various subtypes of ischemic stroke

| Parameters | ATS | LS | CES |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Platelets | $p = 0.335; r < 0.05$ | – | – |
| SFMC | $p = 0.750; r < 0.05$ | – | – |
| AH | – | – | $p = 0.339; r < 0.05$ |
| Cigarette smoking | – | $p = 0.324; r < 0.05$ | – |
| Atherosclerotic lesions of the MAH | – | $r = -0.437, p = 0.01$ | $r = -0.448, p < 0.05$ |

Note: SFMC — soluble fibrin-monomer complexes; AH — arterial hypertension; MAH — main arteries of the head; ATS — atherothrombotic stroke; LS — lacunar stroke; CES — cardioembolic stroke.

Таблица 4

Средние уровни асимметричного диметиларгинина (мкмоль/л) у пациентов в возрасте 31–40 лет и 41–50 лет с различными подтипами ишемического инсульта

| Возраст | АТИ | ЛИ | КЭИ | P ¹ | P ² | P ³ |
|-----------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|
| 31–40 лет | 1,38 ± 0,57 | 0,86 ± 0,33 | 0,45 ± 0,16 | 0,004 | 0,03 | 0,012 |
| 41–50 лет | 1,47 ± 0,4 | 0,72 ± 0,38 | 0,38 ± 0,12 | < 0,001 | < 0,001 | 0,001 |

Примечание: P¹ — достоверность различий между АТИ и КЭИ; P² — достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ — достоверность различий между КЭИ и ЛИ; АТИ — атеротромботический инсульт; ЛИ — лакунарный инсульт; КЭИ — кардиоэмболический инсульт.

Table 4

Average levels of asymmetric dimethylarginine (μmol/L) in patients aged 31–40 years and 41–50 years with various subtypes of ischemic stroke

| Age | ATS | LS | CES | P ¹ | P ² | P ³ |
|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|
| 31–40 years | 1.38 ± 0.57 | 0.86 ± 0.33 | 0.45 ± 0.16 | 0.004 | 0.03 | 0.012 |
| 41–50 years | 1.47 ± 0.4 | 0.72 ± 0.38 | 0.38 ± 0.12 | < 0.001 | < 0.001 | 0.001 |

Note: p¹ — the reliability of the differences between ATS and CES; p² — the reliability of the differences between ATS and LS; p³ — the reliability of the differences between CES and LS. ATS — atherothrombotic stroke; LS — lacunar stroke; CES — cardioembolic stroke.

у пациентов с ЛИ, при этом пациенты с ЛИ статистически достоверно отличались от пациентов с АТИ ($p < 0,001$). Нормальная дилатация ПЛА регистрировалась в 10,8% случаев у пациентов с АТИ, у 26,3% пациентов с ЛИ и у 44,1% пациентов с ЛИ (рис. 1).

Пациенты с АТИ, ЛИ и КЭИ достоверно различались по уровню АДМА. Пациенты с АТИ имели достоверно самые высокие уровни АДМА как в подгруппе с нормальной вазодилатацией, так и в подгруппе с недостаточной вазодилатацией и достоверно отличались по этому показателю от пациентов с ЛИ и КЭИ. Также у пациентов с АТИ в подгруппе с вазоконстрикцией наблюдались достоверно более высокие уровни АДМА по сравнению с пациентами с КЭИ. Пациенты с ЛИ также отличались от пациентов с КЭИ достоверно более высокими уровнями АДМА в подгруппе с нормальной вазодилатацией и в подгруппе с недостаточной вазодилатацией (таблица 5).

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что среди пациентов с недостаточной вазодилатацией или вазоконстрикцией по данным ультразвуковой МП при поступлении была более выраженная неврологическая симптоматика у мужчин с АТИ и ЛИ, а также более выраженный неврологический дефицит на момент выписки при всех исследуемых подтипах ИИ (таблица 6). У пациентов с КЭ и АТИ выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между степенью прироста диаметра ПЛА и ранее перенесенными сердечно-сосудистыми событиями (ИИ и ОИМ), а у пациентов с ЛИ — с уровнем АДМА.

Обсуждение. В настоящее время отмечен рост числа ИИ у людей в возрасте 18–50 лет, на долю которых приходится около 10–15% всех инсультов [12]. При этом показано, что патогенетические механизмы ИИ и факторы риска в этой возрастной группе более многочисленны, чем у лиц пожилого

Уровень асимметричного диметиларгинина (мкмоль/л) у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта в зависимости от результатов поток-опосредованной дилатации плечевой артерии

| ПОДПЛА | АТИ | ЛИ | КЭИ | P ¹ | P ² | P ³ |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|
| Нормальная вазодилатация | 1,61 ± 0,31 | 0,76 ± 0,33 | 0,34 ± 0,15 | 0,003 | 0,004 | 0,02 |
| Недостаточная вазодилатация | 1,54 ± 0,4 | 0,85 ± 0,41 | 0,38 ± 0,08 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| Вазоконстрикция | 1,13 ± 0,39 | 0,66 ± 0,42 | 0,46 ± 0,17 | 0,002 | – | – |

Примечание: p¹ — достоверность различий между АТИ и КЭИ; p² — достоверность различий между АТИ и ЛИ; p³ — достоверность различий между КЭИ и ЛИ; ПОДПЛА — поток-опосредованная дилатация плечевой артерии; АТИ — атеротромботический инсульт; ЛИ — лакунарный инсульт; КЭИ — кардиоэмболический инсульт; ПЛА — плечевая артерия.

Table 5

The level of asymmetric dimethylarginine (μmol/L) in patients with different subtypes of ischemic stroke, depending on the results of flow-mediated dilation of the brachial artery

| FMD of the brachial artery | ATS | LS | CES | P ¹ | P ² | P ³ |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|
| Normal vasodilation | 1.61 ± 0.31 | 0.76 ± 0.33 | 0.34 ± 0.15 | 0.003 | 0.004 | 0.02 |
| Insufficient vasodilation | 1.54 ± 0.4 | 0.85 ± 0.41 | 0.38 ± 0.08 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| Vasoconstriction | 1.13 ± 0.39 | 0.66 ± 0.42 | 0.46 ± 0.17 | 0.002 | – | – |

Note: p¹ — the reliability of the differences between ATS and CES; p² — the reliability of the differences between ATS and LS; p³ — the reliability of the differences between CES and LS. FMD — flow-mediated dilation; ATS — atherothrombotic stroke; LS — lacunar stroke; CES — cardioembolic stroke.

возраста. Традиционные факторы риска, такие как высокое артериальное давление, нарушения липидного обмена, СД, курение, избыточная масса тела часто встречаются и у молодых пациентов с острым инсультом [12, 13].

Среди наших пациентов с АТИ, ЛИ и КЭИ наиболее часто выявлялись АГ (в 75, 97,8 и 73,7% случаев соответственно), курение (в 71,7, 67,4 и 52,6% случаев соответственно) и дислипидемия (в 60, 41,3 и 42,1% случаев соответственно). Схожие данные отмечены в исследовании, проведенном в Швейцарии среди 3996 пациентов в возрасте моложе 55 лет (средний возраст 48,2 лет; 66% мужчины). Наиболее

распространенными факторами риска были дислипидемия (55%), курение (38%) и АГ (37%), и часто отмечалось наличие одновременно нескольких факторов риска [14]. При этом АГ определена как ключевой фактор патогенеза ИИ [15–17], что отмечено и в нашем исследовании. Также нами показано, что у мужчин 18–50 лет наблюдается одновременное наличие нескольких факторов риска. Пациентов с АТИ и КЭИ имели сочетания 4 и более факторов риска, а у пациентов с ЛИ преобладало наличие 1–3 факторов.

Известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний способствуют нарушению системной

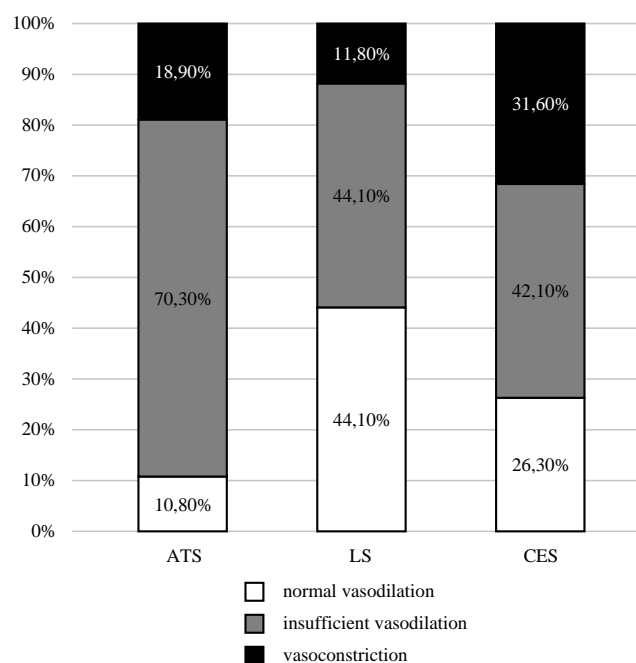
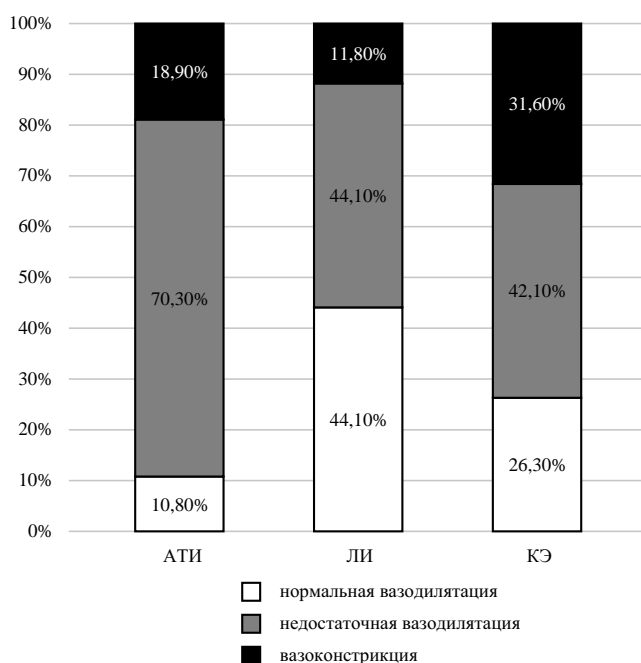


Рис. 1. Частота встречаемости нормальной вазодилатации, недостаточной вазодилатации и вазоконстрикции по данным ультразвукового исследования у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ишемического инсульта

Fig. 1. The frequency of normal vasodilation, insufficient vasodilation, and vasoconstriction according to ultrasound data in men aged 18–50 with various subtypes of ischemic stroke.

Таблица 6

Корреляционные связи прироста диаметра плечевой артерии (D %) у мужчин с недостаточной вазодилатацией и вазоконстрикцией при различных подтипах ишемического инсульта

| Показатель | АТИ | ЛИ | КЭИ |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Балл по NIHSS (поступление) | $r = -0,477, p = 0,005$ | | $r = -0,898, p = 0,015$ |
| Балл по Рэнкин (поступление) | $r = -0,354, p = 0,043$ | – | – |
| Балл по NIHSS (выписка) | $r = -0,629, p < 0,001$ | $r = -0,655, p = 0,008$ | – |
| Балл по Рэнкин (выписка) | $r = -0,582, p = 0,001$ | $r = -0,623, p = 0,013$ | – |
| ОИМ в анамнезе | $r = -0,373, p = 0,033$ | | $r = -0,560, p = 0,037$ |
| Уровень АДМА | – | $r = -0,531, p = 0,042$ | – |
| Курение | – | – | $r = -0,698, p = 0,049$ |
| ИИ в анамнезе | – | – | $r = -0,691, p = 0,006$ |
| АГ | – | – | $r = -0,838, p = 0,038$ |

Примечание: АТИ — атеротромботический инсульт; ЛИ — лакунарный инсульт; КЭИ — кардиоэмболический инсульт; ОИМ — острый инфаркт миокарда; АДМА — асимметричный диметиларгинин; ИИ — ишемический инсульт; АГ — артериальная гипертензия.

Table 6

Correlational links of brachial artery diameter increase (D %) in men with insufficient vasodilation and vasoconstriction across different ischemic stroke subtypes

| Parameters | ATS | LS | CES |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| NIHSS score (at the time of admission) | $r = -0.477, p = 0.005$ | | $r = -0.898, p = 0.015$ |
| Rankin Score (at the time of admission) | $r = -0.354, p = 0.043$ | – | – |
| NIHSS score (at the time of discharge) | $r = -0.629, p < 0.001$ | $r = -0.655, p = 0.008$ | – |
| Rankin Score (at the time of discharge) | $r = -0.582, p = 0.001$ | $r = -0.623, p = 0.013$ | – |
| History of AMI | $r = -0.373, p = 0.033$ | | $r = -0.560, p = 0.037$ |
| ADMA level | – | $r = -0.531, p = 0.042$ | – |
| Cigarette smoking | – | – | $r = -0.698, p = 0.049$ |
| History of IS | – | – | $r = -0.691, p = 0.006$ |
| AH | – | – | $r = -0.838, p = 0.038$ |

Note: ATS — atherothrombotic stroke; LS — lacunar stroke; CES — cardioembolic stroke; AMI — acute myocardial infarction; ADMA — asymmetric dimethylarginine; IS — ischemic stroke; AH — arterial hypertension.

эндотелиальной функции, что приводит к снижению вазодилатации, усугублению воспалительного ответа, а также повышению окислительного стресса и пролиферации сосудов. Это приводит к тромбо-воспалительному ответу — основной причине ИИ. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации церебральных сосудов связано с несколькими ключевыми факторами риска инсульта, такими как хроническая гипертензия, СД и гиперхолестеринемия [8, 18, 19].

Ряд исследований у пациентов старших возрастных групп отметил связь между ЛИ и ЭД. Как системная, так и церебральная эндотелиальная функция более нарушены у пациентов с ЛИ по сравнению со здоровыми людьми и пациентами со схожими сосудистыми факторами риска [20, 21]. ЭД, оцениваемая в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии, которая позволяет исследовать эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии, и в пробе на L-аргининопосредованной реактивностью сосудов головного мозга, также были отмечены у пациентов с АТИ с улучшением, наблюдаемым через несколько месяцев после эндартерэктомии [19, 22].

В ходе проведенного исследования самые высокие уровни АДМА как биохимического маркера ЭД были у пациентов с АТИ и ЛИ по сравнению с пациентами с КЭИ. Повышенный уровень АДМА считается маркером повреждения эндотелия и атеросклероза [23]. Рядом исследователей отмечена

взаимосвязь повышенных уровней АДМА с возрастом, высоким артериальным давлением, атеросклеротическим процессом и другими [24–26]. Крупное многоцентровое исследование показало, что концентрация АДМА увеличивается с ростом классических факторов сердечно-сосудистого риска [27]. Также отмечено, что более высокие уровни АДМА выявлялись при АТИ у пациентов в возрасте 41–50 лет, что согласуется с литературными данными, в которых отмечено, что уровень АДМА увеличивается с возрастом [28, 29], и возраст, рассматриваемый как неизменяемый фактор риска ССЗ, связан с ЭД [30], главным образом, из-за окислительного стресса.

В нашей выборке повышенные уровни АДМА коррелировали у пациентов с АТИ с уровнем тромбоцитов, у пациентов с КЭИ — с наличием АГ, а у пациентов с ЛИ — с курением. АДМА и тромбоциты связаны через механизмы нарушения синтеза NO в развитии ССЗ. При блокаде синтеза NO происходит сужение просвета кровеносных сосудов, увеличивается агрегация тромбоцитов. АДМА, конкурентный ингибитор NOS, является независимым фактором сердечно-сосудистого риска, и недавно было показано, что его экспрессия наряду с ферментами, ответственными за его синтез и деградацию, также наблюдается в тромбоцитах. Избыточная продукция АДМА может усиливать активацию тромбоцитов и вызывать повреждение эндотелия в дополнение к повреждению, вызванному его накоплением

в плазме [31]. Существует двунаправленная связь между ЭД и АГ. АГ вызывает воспалительное состояние с повышенным уровнем активных форм кислорода, что приводит к ЭД. Воспалительная реакция меняет фенотип эндотелиальных клеток и их функциональную способность к синтезу регуляторных молекул. ЭД, в свою очередь, способствует повышению периферического сопротивления сосудов, что связано с развитием АГ. Предполагается, что с возрастом эта связь усугубляется [32, 33]. Напротив, ЭД может вызывать АГ из-за нарушения баланса между факторами, расширяющими и сужающими сосуды, которые вырабатываются эндотелием. Это включает в себя снижение выработки NO, что приводит к сужению сосудов [33]. Отмечено, что при успешном контроле артериального давления с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина и ингибиторов ангиотензин превращающего фермента происходит улучшение функции эндотелия [34, 35]. По мнению многих исследователей, фактором, способствующим повышению уровня АДМА в плазме, является курение [23]. Окислительный стресс, вызванный курением, является триггером генерализованного сосудистого воспаления, связанного с высвобождением цитокинов, адгезией воспалительных клеток и, в конечном итоге, нарушением целостности эндотелия как защитного барьерного слоя [36].

Заключение. Уровень АДМА как биохимического маркера ЭД был значимо повышен у пациентов с АТИ и несколько в меньшей степени повышен у пациентов с ЛИ. Выявленные положительные и отрицательные корреляционные взаимосвязи повышенного уровня АДМА с факторами риска инсульта, а также его более высокие уровни у пациентов с ЛИ и КЭ в возрасте 31–40 лет по сравнению с возрастом 41–50 лет могут указывать на роль АДМА в развитии дисфункции эндотелия. Также полученные нами данные показали, что АДМА участвует в развитии атеросклероза у мужчин молодого трудоспособного возраста. Поэтому определение данного показателя у мужчин 18–50 лет с наличием факторов риска инсульта может позволить проводить персонализированную первичную профилактику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang X, He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm*. 2024;5(8):e651. doi: 10.1002/mco2.651.
2. Tuttolomondo A, Daidone M, Pinto A. Endothelial dysfunction and inflammation in ischemic stroke pathogenesis. *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4209–4219. doi: 10.2174/1381612826666200417154126
3. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017;96(1):17–42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030
4. Madden JA. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(13 Suppl1):S58–62. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182695836

5. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):72–94. doi: 10.1038/jcbfm.2015.116.
6. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(2):73. doi: 10.31083/j.rcm2302073.
7. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh 3rd E.E. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111–1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F
9. Бокерия ЛА, Бокерия ОЛ, Базарсадаева ТС, Салия НТ, Донаканян СА, Биниашвили МБ, Таскина ВЮ. Характеристика NO-зависимой ауторегуляции тканевого кровотока при идиопатической фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2013;10(2):94–101. Bokeria LA, Bokeria OL, Bazar-Sadaeva TS, Salia NT, Donakanyan SA, Binia-Shvili MB, Taskina V.Yu. Characteristics of NO-dependent autoregulation of tissue blood flow in idiopathic atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2013;10(2):94–101. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-no-zavisimoy-autoregulyatsii-tkanevogo-krovotoka-pri-idiopatcheskoy-fibrillyatsii-predserdiy?ysclid=mjr8av6t8f832382920>
10. Прибылова НН, Беззубцева МВ, Прибылов СА, Барбашина ТА, Осипова ОА. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта. *Трудный пациент*. 2016;6-7:14:17–20. Pribylova NN, Bezzubtseva MV, Pribylov SA, Barbashina TA, Osipova OA. Endothelial Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension and Acute Ischemic Stroke. *Trudnyi-Patsient*. 2016;6-7:14:17–20. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-u-bolnyh-gipertonicheskoy-boleznyu-v-ostrom-periode-ishemicheskogo-insulta?ysclid=mjr89w8hyu953350724>
11. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, Aboyans V, Bäck M, Badimon L, Cosentino F, De Carlo M, Dorobantu M, Harrison DG, Guzik TJ, Hofer I, Morris PD, Norata GD, Suades R, Taddei S, Vila-hur G, Waltenberger J, Weber C, Wilkinson F, Bochaton-Piallat M-L., Evans PC. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):29–42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085
12. George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke*. 2020;51(3):729–735. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024156
13. Hauer AJ, Ruigrok YM, Algra A, Dijk EJ, Koudstaal PJ, Luijckx GJ, Nederkoorn PJ, Oostenbrugge RJ, Visser MC, Wermer MJ, Kappelle LJ, Klijn CJ.M.; Dutch Parelsoer Institute-Cerebrovascular Accident Study Group. Age-specific vascular risk factor profiles according to stroke subtype. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005090. doi: 10.1161/JAHA.116.005090
14. Dittrich TD, Schneider T, Katan M, Luft AR, Mono ML, Bolognese M, Nedeltchev K, Kahles T, Arnold M, Heldner M, Michel P, Carrera E, Rodic B, Cereda CW, Peters N, Bonati LH, Renaud S, Humm AM, Medlin F, Albert S, Sturzenegger R, Tarnutzer AA, Siebel P, Baumgärtner M, Berger C, Mordasini P, Vehoff J, De Marchis GM.; Swiss Stroke Registry Investigators. Risk Factors, Treatments, and Outcomes of Adults Aged < 55 Years With Acute Ischemic Stroke With Undetermined Versus Determined Pathogenesis: A Nationwide Swiss Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(23):e036761. doi: 10.1161/JAHA.124.036761

15. Gerdanovics A, Stănescu IC, Mîrza CM, Dogaru GB, Nicula CA, Boarescu PM, Gerdanovics CA, Bulboacă AE. Proinflammatory Risk Factors in Patients with Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(10):1229. doi: 10.3390/antiox14101229
16. Tohgi H, Tajima T, Konno T, Towada S, Kamata A, Yamazaki M. The risk of cerebral infarction in non-valvular atrial fibrillation: Effects of age, hypertension and antihypertensive treatment. *Eur. Neurol.* 1991;31:126–130. doi: 10.1159/000116661
17. Park JH, Ovbiagele B, Hong KS, Kwon SU. Association of Systolic Blood Pressure with Progression of Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *J. Stroke*. 2017;19:304–311. doi: 10.5853/jos.2017.00136.
18. Kozera GM, Dubaniewicz M, Zdrojewski T, Madej-Dmochowska A, Mielczarek M, Wojczal J, Chwojnicky K, Swierblewska E, Schminke U, Wyrzykowski B, Nyka WM.; SOPKARD Study Group. Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: A pilot study. *Am. J. Hypertens.* 2010;23:1198–1203. doi: 10.1038/ajh.2010.152
19. Rundek T, Hundle R, Ratchford E, Ramas R, Sciacca R, Di Tullio MR, Boden-Albala B, Miyake Y, Elkind MS.V., Sacco RL, Homma S. Endothelial dysfunction is associated with carotid plaque: A cross-sectional study from the population based Northern Manhattan Study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2006;6:35. doi: 10.1186/1471-2261-6-35
20. Knottnerus IL.H., Ten Cate H, Lodder J, Kessels F, van Oostenbrugge RJ. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: A systematic review. *Cerebrovasc. Dis.* 2009;27:519–526. doi: 10.1159/000212672
21. Stevenson SF, Doubal FN, Shuler K, Wardlaw JM. A Systematic Review of Dynamic Cerebral and Peripheral Endothelial Function in Lacunar Stroke Versus Controls. *Stroke*. 2010;41:e434–e442. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.569855
22. Micieli G, Bosone D, Zappoli F, Marcheselli S, Argentero A, Nappi G. Vasomotor response to CO₂ and L-Arginine in patients with severe internal carotid artery stenosis; pre- and post-surgical evaluation with transcranial Doppler. *J. Neurol. Sci.* 1999;163:153–158. doi: 10.1016/S0022-510X(99)00027-1
23. Wiczór AM, Wiczór R, Kulwas A, Roś D. Asymmetric dimethylarginine and angiogenesis: biological significance. *Int Angiol.* 2018c;37(6):431–436. doi: 10.23736/S0392-9590.18.04017-8
24. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis.* 2005;46(2):186–202. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.05.009
25. Goonasekera CD, Rees DD, Woolard P, Friend A, Shah V, Dillon MJ. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J Hypertens.* 1997;15(8):901–9. doi: 10.1097/00004872-199715080-00015
26. Chirinos JA, David R, Bralley JA, Zea-Díaz H, Muñoz-Atahualpa E, Corrales-Medina F, Cuba-Bustinza C, Chirinos-Pacheco J, Medina-Lezama J. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors, arterial hemodynamics, and subclinical vascular disease: the PREVENCIÓN study. *Hypertension*. 2008;52(6):1051–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.120352
27. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, Schmidt-Lucke C, Kusus M, Maas R, Schwedhelm E, Strödter D, Simon BC, Mügge A, Daniel WG, Tillmanns H, Maisch D, Streichert T, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J.* 2006;152(3):493.e1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2006.06.005
28. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*. 2004;109(15):1813–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000126823.07732.D5
29. Horowitz JD, Heresztyn, T. An overview of plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in health and disease and in clinical studies: methodological considerations. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;851(1-2):42–50. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.09.023
30. Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(7):1796–804. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00394-4
31. Bładowski M, Gawrys J, Gajeccki D, Szahidewicz-Krupska E, Sawicz-Bładowska A, Doroszko A. Role of the Platelets and Nitric Oxide Biotransformation in Ischemic Stroke: A Translative Review from Bench to Bedside. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:2979260. doi: 10.1155/2020/2979260
32. Jacobsen JC.B., Hornbech MS, Holstein-Rathlou N.-H. Significance of microvascular remodelling for the vascular flow reserve in hypertension. *Interface Focus*. 2011;1:117–131. doi: 10.1098/rsfs.2010.0003
33. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;956:511–540. doi: 10.1007/5584_2016_90
34. Li S, Wu Y, Yu G, Xia Q, Xu Y. Angiotensin II Receptor Blockers Improve Peripheral Endothelial Function: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e90217. doi: 10.1371/journal.pone.0090217
35. Shahin Y, Alam Khan J, Samuel N, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2011;216:7–16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.044
36. Golbidi S, Edvinsson L, Laher I. Smoking and Endothelial Dysfunction. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2020;18:1–11. doi: 10.2174/1573403X14666180913120015