Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. Т. 13, № 47, сентябрь 2025
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
http://www.heart-vdj.com

Роль метаболических нарушений в формировании уровня асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца

Нуриллаева Н. М.[1], Махкамова М. М.[1], Срожидинова Н. З.[2]

[1] Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан.
[2] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нуриллаева Наргиза Мухтархановна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедры «Внутренние болезни в семейной медицине и основы превентивной медицины № 1», Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0001-5520-675X

Махкамова Мунисахон Мажидовна*, докторант кафедры «Внутренние болезни в семейной медицине и основы превентивной медицины № 1», Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0002-2658-6148

Срожидинова Нигора Зайнутдиновна, д-р мед. наук, зав. лаборатории кардиодиабета и метаболических нарушений, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0002-4740-2790

Цель исследования — сравнить уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при наличии и отсутствии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП), а также оценить возможную связь АДМА с метаболическими нарушениями.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов с диагнозом ИБС, разделённые на две равные группы: 25 пациентов с МАЖБП и 25 без МАЖБП. Диагноз ИБС установлен на основании клинических данных, электрокардиограммы и коронарографии. Диагноз МАЖБП подтверждён с использованием ультразвукового исследования печени. Уровень АДМА определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови.

Результаты. Средний возраст в группе с МАЖБП составил 54,2 года, а в группе без МАЖБП — 53,8 года. Средний индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с МАЖБП был значительно выше (32,8 кг/м²) по сравнению с группой без МАЖБП (27,1 кг/м², $p<0,01$). Артериальная гипертензия встречалась у 80 % пациентов с МАЖБП и у 48 % пациентов без МАЖБП ($p < 0,05$). Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) был диагностирован у 52 % пациентов с МАЖБП и у 20 % пациентов без МАЖБП ($p < 0,05$). Уровень АДМА у пациентов с МАЖБП был значительно выше (165,85±24,27 нг/мл), чем у пациентов без сопутствующей МАЖБП (129,44±20,22 нг/мл, $p<0,001$). Кроме того, наличие трёх и более метаболических критериев (например, ожирения, гипертензии, СД)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +99 (897) 713-1320. E-mail: md_munisakhon@mail.ru

ассоциировалось с ещё более высоким уровнем АДМА (190±20 нг/мл).
Заключение. Полученные данные подтверждают необходимость персонализированного подхода к лечению пациентов с ИБС и МАЖБП, с акцентом на коррекцию метаболических нарушений для снижения уровня АДМА.
Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, асимметричный диметиларгинин, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 29.06.2025
Принята: 06.08.2025

Для цитирования: Нуриллаева Н. М., Махкамова М. М., Срожидинова Н. З. Роль метаболических нарушений в формировании уровня асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2025. 13(47):13-20. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-13-20

The role of metabolic disorders in the formation of asymmetric dimethylarginine levels in patients with coronary heart disease

Nurillaeva N. M.[1], Makhkamova M. M.[2], Srojidinova N. Z.[2]

[1] Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan.
[2] Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan.

AUTHORS

Nargiza M. Nurillaeva, PhD, MD, Professor, Head of the Department of Internal Diseases in Family Medicine No. 1 with the basics of preventive medicine, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0001-5520-675X
Munisakhon M. Makhkamova, Doctoral student of the Department of Internal Diseases in Family Medicine No. 1 with the basics of preventive medicine, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0002-2658-6148
Nigora Z. Srojidinova, PhD, MD, Head of the Laboratory of Cardiodiabetes and Metabolic
Disorders, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0002-4740-2790

The aim of the study was to compare levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with coronary heart disease (CHD) in the presence or absence of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD) and assess the possible association between ADMA and metabolic disorders.
Methods. The study included 50 patients with CHD, divided into two equal groups: 25 patients with MASLD and 25 patients without MASLD. The CHD was diagnosed based on clinical, electrocardiographic, and coronarographic data. MASLD was diagnosed using liver ultrasound. ADMA levels were assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of the blood serum sample.
Results. The mean age in the MASLD group was 54.2 years, and in the group without MASLD, it was 53.8 years. The mean body mass index (BMI) of patients with MASLD was significantly higher (32.8 kg/m²) than that of patients without MASLD (27.1 kg/m², p<0.01). Arterial hypertension was present in 80% of MASLD patients and 48% of patients without MASLD (p<0.05). Type 2 diabetes mellitus (T2DM) was diagnosed in 52% of MASLD patients and 20% of patients without MASLD (p<0.05). ADMA levels in patients with MASLD were significantly higher (165.85 ± 24.27 ng/mL) than in patients without MASLD (129.44 ± 20.22 ng/mL, p<0.001). Moreover, the presence of three or more metabolic criteria (e.g., obesity, arterial hypertension, and diabetes mellitus) was associated with even higher ADMA levels (190 ± 20 ng/mL).
Conclusion. The obtained data confirm the necessity of a personalized approach to treating patients with CHD and MASLD, focusing on the correction of metabolic disorders to reduce ADMA levels.
Keywords: coronary heart disease, metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease, asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction, insulin resistance

Conflict of interest: none declared.

Accepted: 29.06.2025
Recieved: 06.08.2025

For citation: Nurillaeva N. M., Makhkamova M. M., Srojidinova N. Z. The role of metabolic disorders in the formation of asymmetric dimethylarginine levels in patients with coronary heart disease. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2025. 13(47):13-20. DOI: 10.24412/2311–1623-2025-47-13-20

Список сокращений

АДМА — асимметричный диметиларгинин
АГ — артериальная гипертензия
ДДАГ — диметиларгинин-диметилгидролаза
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
КАГ — коронарография
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФК — функциональный класс
ФР — факторы риска

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ИБС, ежегодно уносят жизни около 17,9 млн человек, что составляет приблизительно 32 % всех случаев смертности. На долю ИБС приходится более 7 млн смертей ежегодно[1]. Согласно отчету Европейского общества кардиологов, ИБС занимает первое место среди причин смертности в Европе [2], отвечая за 38 % всех случаев смерти от ССЗ.

ССЗ продолжают оставаться одной из главных причин смертности и инвалидизации в Узбекистане. По данным Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, в структуре общей смертности доля заболеваний системы кровообращения превышает 50 %[2]. Согласно последним открытым отчётам ВОЗ (Global Health Estimates, пересчёт 2024 г.) возраст-стандартизованный показатель смертности от всех ССЗ в Узбекистане в 2021 году составил ≈780–800 случаев на 100 тыс. населения (оба пола), что почти в 3,5 раза выше среднего уровня по Европейскому региону ВОЗ (≈ 220 на 100 тыс.) и примерно вдвое превышает глобальный показатель (≈250 на 100 тыс.)[3]. Наблюдается рост заболеваемости ИБС, гипертонической болезнью и другими нозологическими формами: по отчётам ряда региональных кардиологических центров, за последние 5 лет показатели первичной заболеваемости выросли примерно на 10–15 % [3]. В то же время увеличилась распространённость факторов риска (ФР), таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), метаболический синдром, что ещё более усугубляет эпидемиологическую ситуацию[4]. В последнее время учёные уделяют всё больше внимания коморбидности соматических заболеваний как одному из ключевых факторов, влияющих на трудоспособность и прогноз пациентов с кардиологической патологией [4]. При этом речь идёт не только о патогенетически взаимосвязанных расстройствах, но и о самостоятельных заболеваниях различных органов и систем, которые дополнительно ухудшают течение ССЗ [5].

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) является глобальной проблемой здравоохранения, поражающей до 25 % взрослого населения мира [6]. У пациентов с ожирением и СД 2 типа распространённость МАЖБП достигает 70–90 % [6]. Исследования показывают, что наличие МАЖБП связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, независимо от традиционных ФР [7, 8]. Согласно данным

[1] World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact Sheet, 2021. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

[2] Agency of Statistics under the President of the Republic of Uzbekistan. Key Statistical Indicators of Healthcare in the Republic of Uzbekistan. https://stat.uz/en/official-statistics (раздел «Healthcare and social protection»).

[3] World Health Organization (WHO). Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles: Uzbekistan. Geneva: WHO; 2022. https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/data/profiles-ncd

[4] International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: 2, IDF; 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-13-20

Европейской ассоциации по изучению печени, МАЖБП признана не только заболеванием печени, но и значимым кардиометаболическим состоянием, влияющим на прогноз пациентов с ИБС [10]. Современные исследования указывают, что наличие МАЖБП увеличивает риск развития атеросклероза и прогрессирования ИБС через механизмы системного воспаления, оксидативного стресса, инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена [11]. В одном из крупных метаанализов, проведённом на базе отделений эндокринологии и метаболизма Медицинского факультета Университета Вероны (Италия), было показано, что у пациентов с МАЖБП риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе атеросклеротических поражений сосудов, достоверно выше по сравнению с популяцией без данной патологии [6]. Аналогичные выводы получили и другие авторы, в частности группа исследователей под руководством С. Франк из отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Антверпенском университете (University of Antwerp), Бельгия. Они отметили тесную ассоциацию между тяжестью фиброза печени при МАЖБП и повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [11]. Патогенетически это связывают с системными проявлениями метаболической дисфункции: усиленным воспалительным ответом, активацией оксидативного стресса, развитием инсулинорезистентности и прогрессирующими изменениями в липидном обмене, что способствует формированию и прогрессированию атеросклероза и ИБС [4].

Асимметричный диметиларгинин (АДМА), эндогенный ингибитор синтеза оксида азота, играет ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, которая лежит в основе атеросклероза и ИБС [12]. Уровень АДМА повышается при наличии МАЖБП, что подтверждается данными крупных исследований (NHANES и ATHEROGEN) [13]. У пациентов с сочетанием МАЖБП и ИБС уровень АДМА может служить маркером сердечно-сосудистого риска [14], однако в научной литературе отсутствуют достаточные данные о его клиническом значении у данной категории пациентов.

В условиях роста глобальной эпидемии ожирения и метаболических нарушений актуальность изучения влияния МАЖБП на течение ИБС и связанных биохимических маркеров, таких как АДМА, является чрезвычайно высокой [15]. Это позволит улучшить стратегии диагностики, лечения и профилактики ССО у данной группы пациентов [16].

Цель исследования — сравнить уровень АДМА у пациентов с ИБС при наличии и отсутствии МАЖБП, а также оценить возможную связь АДМА с метаболическими нарушениями.

Материалы и методы. Пилотное, открытое, клиническое исследование проводилось в отделении кардиометаболических нарушений Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии с июля по декабрь 2024 года. В исследование включили 50 пациентов с ИБС, разделенных на две равные группы: 25 пациентов с МАЖБП и 25 пациентов без данного заболевания.

Критерии включения:

- наличие подтвержденного диагноза ИБС (стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК));
- возраст пациентов от 34 до 70 лет;
- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром или перенесенный инфаркт миокарда;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (по NYHA) или фракция выброса левого желудочка < 40 %;
- тяжелая сопутствующая патология, которая может влиять на уровень АДМА или состояние эндотелия: хроническая болезнь почек (СКФ <45 мл/мин/1,73м^2), цирроз печени или тяжелые хронические болезни печени, активные онкологические заболевания, выраженные системные воспалительные или аутоиммунные заболевания;
- декомпенсированный СД 1 типа; выраженный СД 2 типа с HbA1c>9 % на момент включения (такие пациенты требовали коррекции лечения перед оценкой);
- прием препаратов, влияющих на метаболизм АДМА за 4 недели до исследования (например, крупные дозы L-аргинина, ингибиторы ФДЭ-5 и др.).

Диагноз ИБС подтверждали на основании клинических данных, электрокардиографии (ЭКГ) и коронарографии (КАГ) [2]. Для диагностики МАЖБП использовали ультразвуковое исследование (УЗИ) печени; при необходимости проводили эластографию для оценки степени фиброза. Для всех участников проводили стандартные лабораторные исследования, включая общий и биохимический анализ крови, оценку липидного профиля, уровней глюкозы и инсулина с расчетом индекса HOMA-IR для определения инсулинорезистентности. Специальным лабораторным методом исследования был уровень АДМА, определяемый мето-

дом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием сертифицированных для клинических исследований коммерческих тест-наборов (производство Beijing Solarbio Science&Technology Co., Ltd.).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью пакета IBM SPSS Statistics. При нормальном распределении данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения, а сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента. В случаях ненормального распределения применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты получили детальную информацию о целях и возможных рисках, подписали информированное согласие на участие и согласие на обработку своих медицинских данных.

Результаты

В исследование включили 50 пациентов с ИБС, разделённых на две группы: 25 человек с МАЖБП и 25 без МАЖБП. Средний возраст в группе с МАЖБП составил 54,2 года, а в группе без МАЖБП — 53,8 года. Различия по возрасту между группами были статистически незначимы ($p = 0,73$). Доля мужчин в группе с МАЖБП равнялась 56 %, а в группе без МАЖБП — 60 % ($p = 0,64$). Все пациенты имели стабильную форму ИБС ФК I–II (по классификации Канадского кардиоваскулярного общества) (рис. 1). Диагноз ИБС устанавливали с учётом анамнеза, данных ЭКГ и, при необходимости, результатов КАГ. Пациенты получали стандартную антиангинальную, дезагрегантную и гиполипидемическую терапию в соответствии с клиническими рекомендациями. Таким образом, формирование групп происходило по признаку наличия или отсутствия МАЖБП при сопоставимых возрастно-половых характеристиках и одинаковом ФК ИБС.

Средний индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с МАЖБП был значительно выше (32,8 кг/м²) по сравнению с группой без МАЖБП (27,1 кг/м², $p < 0,01$). Артериальная гипертензия (АГ) встречалась у 80 % пациентов с МАЖБП и у 48 % пациентов без МАЖБП ($p<0,05$). СД 2 типа был диагностирован у 52 % пациентов с МАЖБП и у 20 % пациентов без МАЖБП ($p <0,05$). Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в группе с МАЖБП составил 4,7 ммоль/л, что выше, чем в группе без МАЖБП (3,1 ммоль/л, $p <0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Клинические и метаболические характеристики пациентов с ИБС в зависимости от наличия МАЖБП

Параметр	ИБС+МАЖБП (n=25)	ИБС (n=25)	p
Средний возраст, лет	54,2 ± 6,1	53,8 ± 5,9	-
Мужчины	14 (56 %)	16 (60 %)	-
ИМТ, кг/м²	32,8 ± 4,2	27,1 ± 3,5	<0,01
АГ, %	80 %	48 %	<0,05
СД 2 типа, %	52 %	20 %	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,7 ± 0,8	3,1 ± 0,7	<0,01

Уровень АДМА был значительно выше у пациентов с МАЖБП, чем у пациентов без МАЖБП. В группе с МАЖБП средний уровень АДМА составил 165,85±24,27 нг/мл, тогда как в группе без МАЖБП этот показатель был значительно ниже — 129,44±20,22 нг/мл. Различие между группами ока-

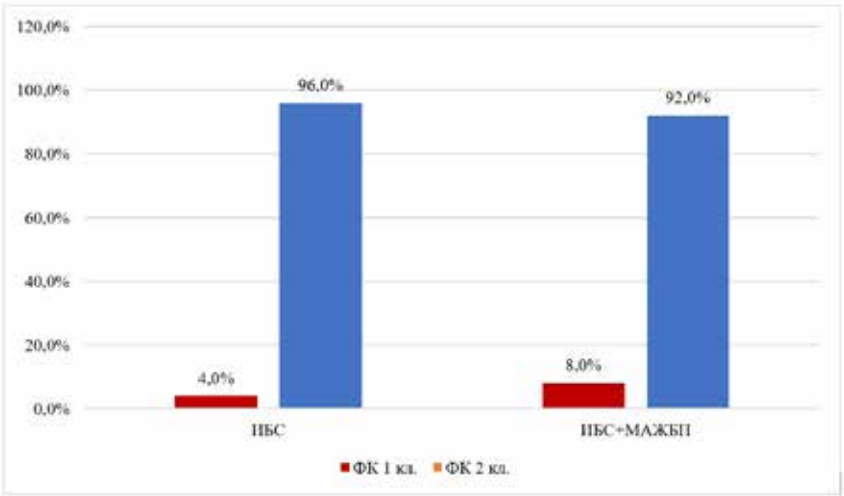

Рис. 1. Распределение больных в зависимости от ФК стенокардии

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-13-20

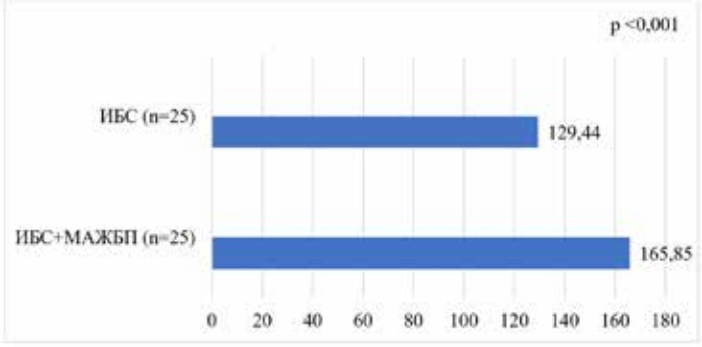

Рис. 2. Уровень АДМА в группах

залось статистически значимым (p<0,001), что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции у пациентов с МАЖБП (рис. 2).

Дополнительный анализ показал, что уровень АДМА значительно выше у пациентов с большим количеством метаболических нарушений. У пациентов с 1–2 метаболическими критериями (например, АГ и ожирение) уровень АДМА составил 140±15 нг/мл. У пациентов с 3 и более критериями (например, ожирение, СД 2 типа, АГ, дислипидемия) уровень АДМА был существенно выше и достигал 190±20 нг/мл (p<0,01) (табл. 2).

Таблица 2

Анализ уровня АДМА в зависимости от количества метаболических критериев

Группа пациентов	Уровень АДМА (нг/мл)	p
1–2 метаболических критерия	140 ± 15	<0,01
3 и более критерия	190 ± 20	-

Обсуждение

Настоящее исследование впервые в отечественной выборке сравнило уровни АДМА у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от наличия МАЖБП и подтвердило, что коморбидность с МАЖБП сопровождается выраженным повышением этого маркёра эндотелиальной дисфункции. Полученный прирост (~36 нг/мл, +28 %) сопоставим с результатами международных работ [12]. Так, в серии Younossi и соавт. [7] у больных с биопсически подтверждённой МАЖБП концентрация АДМА превышала показатели контрольной популяции на 0,09 μмоль/л (≈ 23–25 нг/мл), а в недавнем обзоре по МАЖБП средний избыток составлял 0,1 μмоль/л. Наши данные, таким образом, подтверждают универсальность феномена на различных этнических и географических выборках.

Причинно-следственная связь между МАЖБП и повышением АДМА во многом опосредована инсулинорезистентностью и хроническим системным воспалением [11]. Инсулинорезистентность подавляет активность диметиларгинин-диметилгидролазы (ДДАГ), отвечающей за деградацию АДМА, что ведёт к его накоплению. Параллельно провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-6) и оксидативный стресс в печени и сосудистой стенке дополнительно ингибируют ДДАГ и усиливают метилирование аргинина в белках, повышая синтез АДМА [5]. Сам АДМА конкурентно блокирует эндотелиальную NO-синтазу, снижает биодоступность оксида азота, усиливает сосудистый тонус и провоцирует атерогенез, что объясняет более частое поражение коронарных артерий у пациентов с сочетанием МАЖБП и ИБС [12].

Интересно, что в нашей когорте уровень АДМА увеличивался пропорционально числу метаболических нарушений: при ⩾ 3 критериях он на 35 % превышал значения пациентов с 1–2 критериями. Аналогичный градиент показан для гипертоников без терапии (ADMA↑ на ~20 %), что подкрепляет концепцию «метаболического каскада» АДМА–NO. Следовательно, АДМА можно рассматривать как интегральный индикатор совокупной метаболической нагрузки на эндотелий [14]. Выявленное повышение АДМА у больных с МАЖБП имеет практическую ценность: позволяет точнее стратифицировать сердечно-сосудистый риск в группе пациентов со стабильной ИБС, у которых традиционные шкалы (SCORE2, GRACE) недооценивают влияние гепатальной коморбидности [7]; подчёркивает необходимость ранней модификации образа жизни и фармакологической коррекции инсулинорезистентности как потенциала для снижения АДМА и улучшения сосудистого прогноза; служит биомаркёром эффективности терапии: снижение АДМА при статиновой или комбинированной гиполипидемической терапии ассоциировано с регрессом атеросклеротической бляшки [1].

Исследование носит пилотный характер, включает ограниченное число участников и имеет одноцентровый дизайн, что снижает обобщаемость выводов. Единоразовое определение АДМА не позволяет оценить его динамику под влиянием тера-

пии. Мы не применяли инструментальную оценку эндотелиальной функции (FMD) [10], что ограничивает возможность прямой валидации АДМА как суррогатного маркёра. Необходимы крупные проспективные исследования с многофакторной моделью (АДМА + FMD + индекс печёночного фиброза) для проверки, улучшит ли включение АДМА в алгоритмы на точность прогнозирования ССО у пациентов с МАЖБП. Кроме того, терапевтические вмешательства, направленные на снижение АДМА (например, таргетная активация ДДАГ или L-цитруллин-супплементация) [15], остаются перспективным, но малоизученным направлением кардиометаболической фармакологии.

Заключение

В проведённом исследовании выявлено, что у пациентов с ИБС, сопутствующей МАЖБП, уровень АДМА существенно выше, чем у пациентов без МАЖБП. Обнаружена положительная корреляция между количеством метаболических нарушений (ожирение, АГ, СД 2 типа) и повышением уровня АДМА, что свидетельствует о его потенциальной роли в патогенезе эндотелиальной дисфункции и развитии ССО.

Полученные данные подтверждают необходимость персонализированного подхода в диагностике и лечении пациентов с ИБС с учётом сопутствующих метаболических нарушений и подчёркивают перспективность использования уровня АДМА в качестве биомаркера для оценки сердечно-сосудистого риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Lewalter T, Becher P M, Bauersachs J, et al. Therapeutic Consequences and Prognostic Impact of Multimorbidity in Real-World Heart-Failure Patients. J Clin Med. 2024;14(1):p139. DOI:10.3390/jcm14010139
2. European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur. Heart J. 2021, 42, 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
3. Mamedov MN, Deev AD, Mekhdiev SKh Priorities of primary prevention of cardiovascular disease: the results of multicenter international cohort study AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I). International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2018. 6(18): 3–11. Russian (Мамедов М. Н., Деев А. Д., Мехдиев С. Х. Приоритеты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты многоцентрового международного когортного исследования AHS I (Azerbaijan Heart Study, часть I). Международный журнал по сердечно-сосудистым заболеваниям. 2018. 6(18): 3–11).
4. Makhkamova MM, Nurillayeva NM Relationship between metabolical associated steatotic liver disease and ischemic heart disease: clinical aspects of comorbidity. 2024 30;1(4): 221–7. Cardiology journal of Uzbekistan.
5. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S et al. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. Journal of clinical medicine. 2020. 9(9): 3026. DOI: 10.3390/jcm9093026
6. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms, and pharmacological implications. Gut. 2020;69(9): 1691-1705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622
7. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109
8. Medvedev VM, Tikhonova AS, Solovyov A.V. Metabolic Dysfunction in Ischemic Heart Disease: Association with Inflammation and Lipid Metabolism. Medical News. 2022; 31(8): 45–51.
9. Pauly DF, Pepine CJ Ischemic heart disease: metabolic approaches to management. Clinical cardiology. 2024; 27(8): 439–441. DOI: 10.1002/clc.4960270802
10. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2019;64(6):1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
11. Francque S, van der Graaff D, Kwanten W. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. Journal of Hepatology. 2019; 70(4): 749–767. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.022
12. Rodionov RN, Blokhin IO, Galagudza MM et al. Asymmetric dimethylarginine and its role in the etiology and pathogenesis of cardiovascular diseases. Arterial Hypertension. 2019; 14(4): 306–314. DOI: 10.1161/01.ATV.0000081742.92006.59
13. Baum C, Johannsen SS, Zeller T et al. Gutenberg Health Study investigators ADMA and arginine derivatives in relation to non-invasive vascular function in the general population. Atherosclerosis. 2016; 244: 149–156. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.101
14. Zhu W, Huang X, Li C et al. Asymmetric Dimethylarginine and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci. Rep. 2020; 10: 8672. DOI: 10.1038/s41598-020–65125-y
15. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention

and Treatment. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23: 15489. DOI: 10.3390/ijms232415489

16. Klaritskaya IL, Bondar KG Metabolically associated fatty liver disease and comorbid conditions. Crimean Therapeutic Journal. 2024; 4: 13–27. Russian (Кляритская И. Л., Бондарь К. Г. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и коморбидные состояния. Крымский терапевтический журнал. 2024; 4: 13–27).