

RATIONALE FOR THE USE OF "HEMOGLOBIN NECTAR PLUS" IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION

I. V. Savitsky, Yu. V. Mizevich, I. V. Miastkivska, V. I. Savitsky

Odessa National Medical University

Abstract

Erectile dysfunction is part of the endothelial dysfunction, which in turn is a key risk factor for vascular accidents. ErD is detected in 50% of patients with diabetes mellitus, i.e. three times more often and 10-15 years earlier than in healthy men. A real breakthrough in the treatment of ErD was the appearance on the pharmaceutical market of inhibitors of phosphodiesterase type 5. However, despite the background of unconditional effectiveness, these medicinal substances, unfortunately, have a number of side effects. First of all, they are contraindicated in patients taking organic nitrates (isosorbide mononitrate, nitroglycerin, isosorbide dinitrate), and other nitro-containing drugs that are used in the treatment of coronary heart disease. They can also lead to a sharp, uncontrolled drop in blood pressure.

Goal: To study the effectiveness of anthocyanins as the drug "GEMOGLOBIN NECTAR PLUS" among patients suffering from erectile dysfunction with contraindications to standard therapy.

Materials and methods. The study involved 58 men, aged 46 to 68 years, who complained of erectile dysfunction. Inclusion criteria: the diagnosis was confirmed by the MIAF questionnaire. The study involved men with a duration of erectile dysfunction of at least 3 months. The group included patients with such concomitant diseases as arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), ischemic heart disease (IHD). The choice of these criteria was because patients with cardiovascular disorders have contraindications to most

drugs leading to correcting ErD. Exclusion criteria: ErD of dys hormonal etiology. The criterion was based on the results of determining the level of testosterone in the blood.

To study the effectiveness of flavonoids, in particular anthocyanins, with these conditions, we chose the drug "GEMOGLOBIN NECTAR PLUS". The first stage of the study was the determination of asymmetric dimethylarginine, endothelin-1 and eNO synthase in the serum prior to the initiation of flavonoids. The second stage of the study was the determination of the test markers of endothelial dysfunction 3 months after the regular intake of anthocyanins, which are known as flavonoids.

As a result of the study, we obtained data on the confirmation of the relationship between erectile dysfunction and endothelial dysfunction. It was found that the use of the drug "GEMOGLOBIN NECTAR PLUS" leads to the normalization of endothelin-1, asymmetric dimethylarginine and eNO synthase, which are generally accepted markers of functioning and condition of the endothelium. It has been proved that under the influence of the studied anthocyanin concentrate the erection processes in patients suffering from cardiovascular diseases improve, which is a contraindication to the most commonly known drugs leading to improving erection. "HEMOGLOBINE NECTAR PLUS" is an antioxidant and also has a moderate effect on reducing endothelial dysfunction, which gives it a number of advantages in patients with the aforementioned concomitant diseases.

Key words: Hemoglobin nectar plus, erectial dysfunction, diagnosis, treatment

УДК. 616-08-035

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» ПРИ ЭРЕКТИЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЯХ

И. В. Савицкий, Ю. В. Мизевич, И. В. Мясковская, В. И. Савицкий

Одесский национальный медицинский университет

Реферат

Эректильная дисфункция представляет собой часть эндотелиальной, которая в свою очередь является ключевым фактором риска сосудистых катастроф. ЭрД выявляется у 50% больных сахарным диабетом, т.е. втрое чаще и на 10–15 лет раньше, чем у здоровых мужчин. Настоящим прорывом в лечении ЭрД было появление на фарм. рынке ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Однако на фоне безусловной

эффективности, эти лекарственные вещества, к сожалению обладают целым рядом побочных эффектов. В первую очередь они противопоказаны больным, принимающим органические нитраты (изосорбида мононитрат, нитроглицерин, изосорбида динитрат), а и другие нитросодержащие препараты, которые используются при лечении ишемической болезни сердца. Также они могут привести к резкому, неконтролируемому падению артериального давления.

Цель: Исследование эффективности применения антоцианов в виде БАД «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» у пациентов, страдающих эректильной дисфункцией с наличием противопоказаний к стандартной терапии

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 58 мужчин, в возрасте от 46 до 68 лет, обратившихся с жалобами на эректильную дисфункцию. Критерии включения: диагноз исследуемого подтверждался по опроснику «МИЭФ». В исследовании приняли участие мужчины с длительностью эректильных нарушений не менее 3-х месяцев. В группу вошли пациенты с такими сопутствующими заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС). Выбор данных критериев обусловлен тем, что пациенты с нарушениями работы сердечно-сосудистой системы имеют противопоказания к большинству препаратов, направленных на коррекцию ЭрД. Критерии исключения: ЭрД дисгормональной этиологии. Критерий базировался на результатах определения уровня тестостерона в крови.

Для исследования эффективности флавоноидов, в частности антоцианов, в данных условиях нами была выбрана БАД «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС». Первый этап исследования – определение асимметрического диметиларгинина, эндотелина-1 и eNO синтазы в сыворотке крови до начала приема флавоноидов. Второй этап исследования – определение исследуемых маркеров дисфункции эндотелия через 3 месяца после начала регулярного приема препарата антоцианов, которые, как известно, являются флавоноидами.

В результате исследования нами были получены данные о подтверждении взаимосвязи между эректильной дисфункцией и нарушением функционирования эндотелия. Выявлено, что применение БАД «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» приводит к нормализации эндотелина-1, асимметрического диметиларгинина и eNO синтазы, которые являются общепринятыми маркерами функционирования и состояния эндотелия. Доказано, что под воздействием исследуемого концентрата антоцианов происходит улучшение процессов эрекции у пациентов, страдающих сердечно-

сосудистыми заболеваниями, что является противопоказанием к большинству общеизвестных препаратов, направленных на улучшение эрекции. БАД «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» является антиоксидантом, а также обладает умеренным действием на уменьшение дисфункции эндотелия, что дает ему ряд преимуществ у пациентов с вышеуказанными сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: Гемоглобин нектар плюс, эректильная дисфункция, диагностика, лечение.

За последние годы в результате исследований доказана взаимосвязь между атеросклерозом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и развитием эректильной дисфункции (ЭрД) [1-2]. М.К.Walczak установлено, что при обследовании 150 мужчин, обратившихся с жалобами на ЭрД 23% страдали сахарным диабетом и 44% - артериальной гипертензией [2, 5].

В исследованиях, в которых принимали участие, проведенном среди 272325 пациентов с нарушениями эрекции АГ была обнаружена у 41,6% мужчин, гиперлипидемия – у 42,4%, сочетание АГ и гиперлипидемии – у 23,9%, СД – у 20%, сочетание АГ и СД – у 12,8% больных [6]. Была высказана гипотеза, что клиническое проявление ЭрД предполагает у больного наличие как минимум одного из этих заболеваний (ИБС, АГ, СД в скрытой форме) или проявляется в виде клинических симптомов, что подтверждено целым рядом многоцентровых, слепых рандомизированных исследований [7].

Так, к примеру, исследование TAMUS, проведенное Финляндии (Tampere Ageing Male Urological Study) на предмет начальных стадий сосудистых патологий и сахарного диабета напрямую связывалось высоким риском развития ЭрД в течение 5 лет [8]

По прогнозам J.B. McKinlay (2000), эректильная дисфункция, которой на сегодняшний день страдают около 150 млн. мужчин в мире, в ближайшие 25 лет увеличится вдвое. Проведенные исследования A.Nicolosi в виде стандартизированного анкетного опроса более 600 мужчин в четырех странах мира показали следующую частоту ЭрД: в Бразилии -15, в Италии – 17, в Малайзии – 22 и в Японии – 34% [2]. Распространенность данного недуга была исследована в недавно проведенном анкетировании MALES (Men's Attitudes to Life Events and Sexuality) в Европе, Южной и Северной Америке. При анкетировании 27 839 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет ЭрД была обнаружена в 16% случаев [2].

До последнего времени в основе теории об ЭрД ученые придерживались психогенного генеза. Однако, все большее количество исследований доказывает ключевую роль структурных изменений физиологии и патофизиологии эрекции в развитии эректильной дисфункции [2]. В качестве доказательства наиболее часто упоминается васкулогенная эректильная дисфункция связанная с атеросклерозом. При этом факторы риска обеих патологий поражают кровеносные сосуды, как и при других сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [9].

ЭрД представляет собой одно из проявлений эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь является ключевым фактором риска сосудистых катастроф и одним из первых этапов формирования атеросклеротической бляшки [5]. Симптомы ЭрД у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), проявляются у 38 - 85 % пациентов [10]. ЭрД выявляется у 50% больных сахарным диабетом, т.е. втрое чаще и на 10–15 лет раньше, чем у здоровых мужчин [2].

Настоящим прорывом в лечении ЭрД было появление на фарм. рынке ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), к которым в настоящее время относятся четыре препарата: силденафил, варденафил, тадалафил и уденафил [11]. Их применение позволило добиться значительного улучшения эректильной функции у 95% пациентов. Однако на фоне безусловной эффективности, эти лекарственные вещества, к сожалению областают целым рядом побочных эффектов. В первую очередь они противопоказаны больным, принимающим органические нитраты (изосорбида мононитрат, нитроглицерин, изосорбида динитрат), а и другие нитросодержащие препараты, которые используются при лечении ишемической болезни сердца. Также они могут привести к резкому, неконтролируемому падению артериального давления. И, как следствие, эти препараты противопоказаны большинству пациентов с ИБС, АГ и СД [11].

Цель: Исследование эффективности применения антоцианов в виде БАД «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» у пациентов, страдающих эректильной дисфункцией с наличием противопоказаний к стандартной терапии

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 58 мужчин, в возрасте от 46 до 68 лет, обратившихся с жалобами на эректильную дисфункцию.

Критерии включения: диагноз исследуемого подтверждался по опроснику «МИЭФ». В исследовании приняли участие мужчины с длительностью эректильных нарушений не менее 3-х месяцев. В группу вошли пациенты с такими сопутствующими заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД),

ишемическая болезнь сердца (ИБС). Выбор данных критериев обусловлен тем, что пациенты с нарушениями работы сердечно-сосудистой системы имеют противопоказания к большинству препаратов, направленных на коррекцию ЭрД.

Критерии исключения: ЭрД дисгормональной этиологии. Критерий базировался на результатах определения уровня тестостерона в крови.

Для исследования эффективности флавоноидов, в частности антоцианов, в данных условиях нами была выбрана БАД «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС».

Первый этап исследования – определение асимметрического диметиларгинина (АДМА), эндотелина-1 и eNO синтазы в сыворотке крови до начала приема флавоноидов.

Второй этап исследования – определение исследуемых маркеров дисфункции эндотелия через 3 месяца после начала регулярного приема концентрата антоцианов, которые, как известно, являются флавоноидами.

Эндотелин-1 определяли с помощью иммуноферментного метода (набор реагентов фирмы DRG (Германия)); eNO синтазу определяли иммуноферментным методом с помощью набора фирмы «R&D Systems». Статистическая обработка была проведена с помощью описательной статистики. Межгрупповые сравнения проводили с помощью критерия Стьюдента [12].

Результаты

1. Проведено биохимическое подтверждение дисфункции эндотелия с помощью определения уровня асимметрического диметиларгинина (Рис.1).

Данный показатель является маркером эндотелиальной дисфункции. Он, являясь конкурентным ингибитором эндотелиальной NO- синтазы, нарушает преобразование аргинина, тем самым мешает образованию оксида азота и цитрулина. Ряд исследований подтверждают взаимосвязь между концентрацией асимметрического диметиларгинина в крови и уровнем общей продукции оксида азота [13, 14]. Также доказано, что гиперпродукция асимметрического диметиларгинина наблюдается при патологиях сердечно-сосудистой системы, которые ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией: сахарном диабете, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и, нарушениях мозгового кровообращения, атеросклерозе [15-17].

Существует предположение о том, что уровень АДМА может быть предиктором неблагоприятных сердечно - сосудистых исходов, он, как известно, является маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак, повторного острого коронарного синдрома [18].



Рис.1. Исследование динамики асимметрического диметиларгинина у пациентов, страдающих ЭрД до начала исследования и на фоне приема антоцианов (мкМ/л)

2. Исследование вазоконстрикторного потенциала у пациентов с эректильной дисфункцией до и после трехмесячного приема антоцианов (Рис.2).

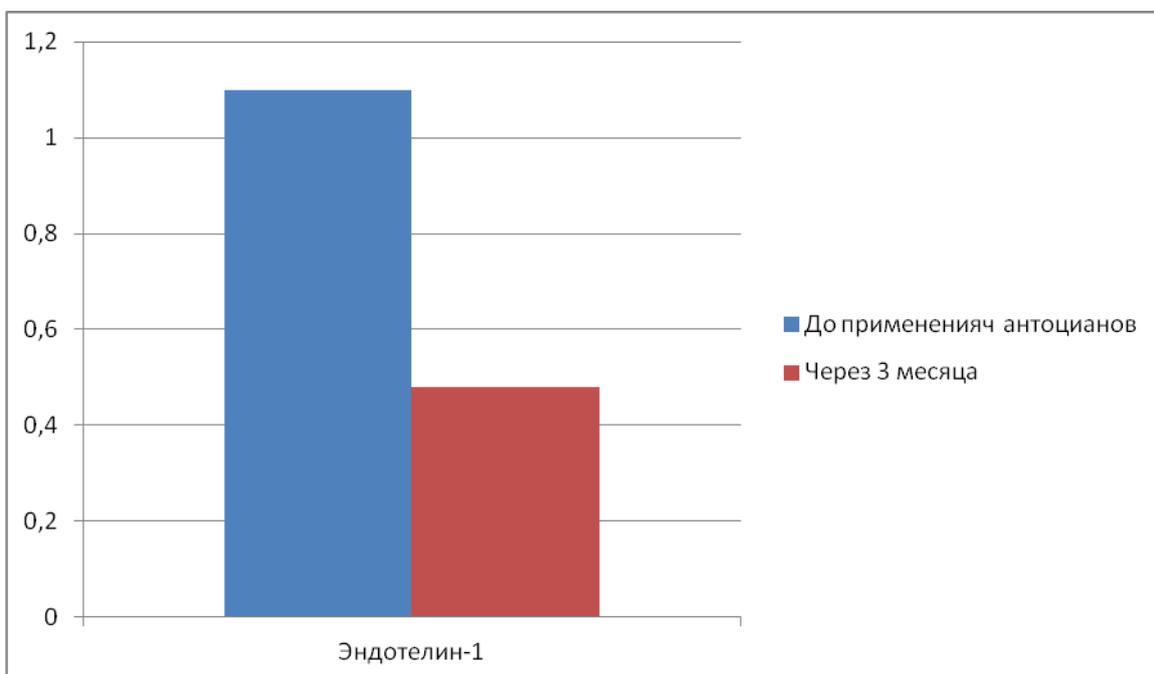


Рис.2. Исследование динамики эндотелина-1 пациентов, страдающих ЭрД до начала исследования и на фоне приема антоцианов (фмоль/л)

Основываясь на полученных в ходе исследования результатах изменения данного маркера можно сделать заключение о гипервазоконстрикции сосудов у пациентов, обратившихся с проблемой эректильной дисфункции. Выявлено снижение его уровня под воздействием длительного приема БАД «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС»

3. Определение eNO синтазы показало следующее (Рис.3): у пациентов, страдающих ЭрД выявлено патологическое снижение ферментативной активности данного показателя. При этом на фоне приема концентрата антоцианов через три месяца наблюдается увеличение активности эндотелиальной синтазы оксида азота, что свидетельствует о улучшении процессов синтеза NO [19].

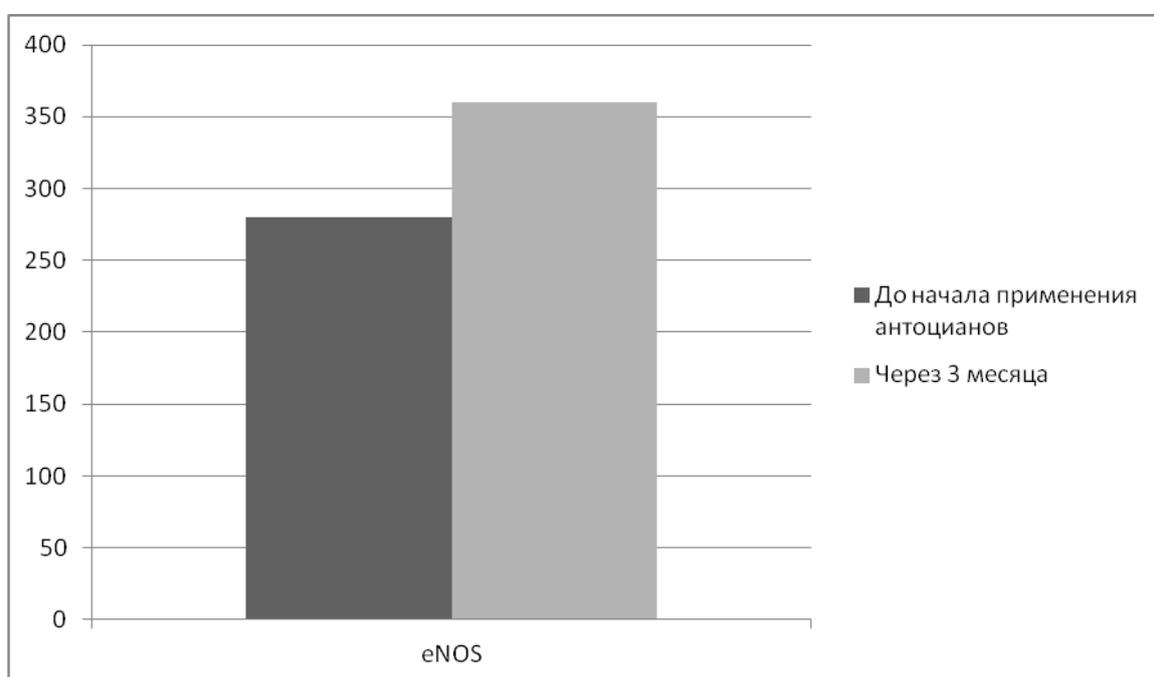


Рис.3. Исследование динамики eNOS у пациентов, страдающих ЭрД до начала исследования и на фоне приема антоцианов (пкг/мл)

Следует отметить что при статистической обработке данных выявлены различия при анализе всех исследуемых биохимических маркеров. Сравнение проводилось между данными, полученными при анализе крови пациентов до начала приема биологически активной добавки «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» и результатами, полученными через три месяца регулярного приема данного концентрата антоцианов.

По истечению срока исследования отмечается не только нормализация биохимических маркеров функционирования эндотелия. Также 82% пациентов,

принявших участие в исследовании, отмечают выраженное снижение симптоматики патологического состояния.

1. Обсуждение результатов

Результаты нашего исследования подтверждают положительное влияние антоцианов на ЭрД опосредованно через коррекцию дисфункции эндотелия и улучшение выработки оксида азота. Последний, как известно, является мощным вазодилататором.

Под воздействием приема БАД «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» наблюдается нормализация АДМА. Как ранее указывалось, патологическое повышение данного маркера наблюдается при эндотелий ассоциированных заболеваниях, нормализация данного биохимического показателя имеет большое клиническое значение, учитывая взаимосвязь ССЗ с ЭрД.

При этом улучшение активации эндотелиальной NO синтазы под воздействием исследуемого концентрата антоцианов свидетельствует об улучшении выработки оксида азота [19], который нормализует функционирование эндотелиоцитов и физиологическое расширение сосудов, а соответственно улучшение кровоснабжения и кровенаполнения, которые являются ключевыми механизмами в процессе эрекции. Это объясняется тем, что оксид азота, синтезированный эндотелиоцитами, диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и там активирует растворимую гуанилатциклазу. Как следствие, в этих клетках повышается циклический гуанозинмонофосфат и снижается концентрация кальция, что приводит к расслаблению сосудистой гладкой мышцы и вазодилатации [20].

Также следует обратить внимание на то, что трехмесячный прием изучаемых нами флавоноидов привел к уменьшению уровня эндотелина-1 – еще одного общепринятого маркера дисфункции эндотелия, который является классическим вазоконстриктором [21, 22]. Снижение его содержания и приближение к значениям нормы положительно влияет на нормализацию процессов эрекции.

Вышеуказанные результаты объясняются тем, что флавоноиды, и в частности, антоцианы не только являются регуляторами баланса между про- и антиоксидантами и, следовательно, как факторами способствующими нормализации состояния эндотелия, но и имеют прямое нормализующие воздействие на функции эндотелиоцитов [23].

Выводы:

1. В ходе исследования подтверждена взаимосвязь между эректильной дисфункцией и нарушением функционирования эндотелия.

2. Применение биологически активной добавки «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» приводит к нормализации эндотелина-1, асимметрического диметиларгинина и eNO синтазы, которые являются общепринятыми маркерами функционирования и состояния эндотелия.

3. Доказано, что под воздействием исследуемого концентрата антоцианов происходит улучшение процессов эрекции у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, что является противопоказанием к большинству общеизвестных препаратов, направленных на улучшение эрекции.

4. БАД «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» является антиоксидантом, а также обладает умеренным действием на уменьшение дисфункции эндотелия, что дает ей ряд преимуществ у пациентов с вышеуказанными сопутствующими заболеваниями.

Список литературы:

1. Rosen, R. C. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the science review / R. C. Rosen, J. C. Cappelleri, N. Gendrano // Int. J. Impot. Res. 2002. - Vol. 14, № 4. - P. 226-244.

2. Эректильная дисфункция: кардиологические аспекты / Д.Ю.Пушкаръ, А.Л.Верткин. – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 144 с.

3. Костин А.А., Кульченко Н.Г., Еремина И.З., Круглов Д.П., Мангутов Ф.Ш. Микроциркуляторные изменения в половом члене при васкулогенной эректильной дисфункции / Каприн [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. — 2015 .— №4 .— С. 64-70.

4. Дамулин И.В., Есилевский Ю.М. Эректильная дисфункция: современное состояние проблемы // Урология. – 2014.- № 3.-С.95-101.

5. Помешкин Е.В. Эректильная дисфункция как проявление эндотелиальных нарушений у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Саратов – 2013.

6. Seftel, A. D. Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment / A. D. Seftel // J. Urol. 2003. - Vol. 169, № 6. -P. 1999-2007.

7. Демидов Н.А., Миллер А.М., Бурмистров В.А. Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания. // Неотложная терапия. - 2004. - №3-4 - С. 99 - 103

8. Shiri R, Koskimäki J, Hakama M, Häkkinen J, Tammela TL, Huhtala H, Auvinen A. Prevalence and severity of erectile dysfunction in 50 to 75-year-old Finnish men // *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2342-4.
9. Гамидов, С. И. Исследование эндотелиальной функции кавернозных артерий в диагностике артериогенной эректильной дисфункции / С. И. Гамидов, В. В. Иремашвили // *Андрология и генитальная хирургия*. 2006. - № 4. - С. 25-29.
10. Хамзин, А. А. Особенности эректильной дисфункции при сердечнососудистых заболеваниях / А. А. Хамзин // *Андрология и генитальная хирургия*. 2010. - № 4. - С. 53-56.
11. Пушкаръ Д.Ю., Раснер П.И. Эректильная дисфункция. Библиотека пациента. Урология. //«РМЖ». – 2013. – №18.
12. Shaffer J.P. Multiple Hypothesis Testing / J.P. Shaffer // *Annual Review of Psychology*. – 1995. – № 46. – P. 561 – 584.
13. Суховершин, Р.А. Роль ассиметричного диметиларгинина в регуляции уровня оксида азота при остром повреждении почек у крыс. / Р.А. Суховершин, М.А. Гишинский // *Российский физиологический журнал*. – Т. 98. – № 4. – С. 497 – 505.
14. Surdaski, A. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. / A. Surdaski // *Y. Cardiovasculare Pharmacology*. – 1999. – Vol. 33. –№ 1. – p. 652 – 658.
15. Кравчук, Е.Н. Роль ассиметричного диметиларгинина в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета. / Е.Н. Кравчук, М.М. Галагудза, А.А. Карпов, А.В. Федоров, Р.Н. Родионов // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2012. – Т. 11. – № 4 (44). – С. 91 – 94.
16. Siroen, M.P. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality? / M.P. Siroen // *Crit. Care Medicine*. – 2005. – Vol. 33. - № 3. – P. 504 – 510.
17. Yoo, Y. H. Elevated levels of plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. / Y.H. Yoo, S.C. Lee // *Atherosclerosis*. – 2001. - Vol. 158. - № 2. – p.425 – 430.
18. Гайнутдинов, Э.Р. Ассиметричный диметиларгинин – фактор риска повторного острого коронарного синдрома. / Э.Р. Гайнутдинов, А.С. Галявич // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – Т. 8. – № 5. – С.72 – 72.

19. Alp NJ, Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease / NJ Alp, KM Channon // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2004. – № 24(3) – P. 413 – 420.

20. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные // *Нефрология*. — 2007. — Т. 11, № 4. — С. 28-30.

21. Frick, M. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? / M. Frick, F. Weidinger // *Curr Pharm Des*. –2007. –№ 13(17). – P. 1741 – 1750.

22. Титов, В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. / В.Н. Титов // *Российский кардиологический журнал*. – 2008. – № 1. – С. 71 – 85.

23. Savitsky I. V., Sarakhan V. N., Miastkivska I. V., Savitsky V. I. Correction of endothelial dysfunction among patients suffering from diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(1):621-632.

References

1. Rosen, R. C. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the science review / R. C. Rosen, J. C. Cappelleri, N. Gendrano // *Int. J. Impot. Res*. 2002. - Vol. 14, № 4. - P. 226-244.

2. Erektil'naya disfunktsiya: kardiologicheskiye aspekty / D.YU.Pushkar', A.L.Vertkin. – М.: MEDpressinform, 2005. – 144 s. (in Russian)

3. Kostin A.A., Kul'chenko N.G., Yeremina I.Z., Kruglov D.P., Mangutov F.SH. Mikrotsirkulyatornyye izmeneniya v polovom chlene pri vaskulogennoy erektil'noy disfunktsii / Kaprin [i dr.] // *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. — 2015 .— №4 .— S. 64-70. (in Russian)

4. Damulin I.V., Yesilevskiy YU.M. Erektil'naya disfunktsiya: sovremennoye sostoyaniye problemy // *Urologiya*. – 2014.- № 3.-S.95-101. (in Russian)

5. Pomeskin Ye.V. Erektil'naya disfunktsiya kak proyavleniye endotelial'nykh narusheniy u patsiyentov, podvergshikhsya koronarnomu shuntirovaniyu // *Avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk*. – Saratov – 2013. (in Russian)

6. Seftel, A. D. Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment / A. D. Seftel // *J. Urol*. 2003. - Vol. 169, № 6. -P. 1999-2007.

7. Demidov N.A., Miller A.M., Burmistrov V.A. Erektily'naya disfunktsiya i serdechno-sosudistyie zabolevaniya. // Neotlozhnaya terapiya. - 2004. - No3-4 - S. 99 – 103 (in Russian)
8. Shiri R, Koskimäki J, Hakama M, Häkkinen J, Tammela TL, Huhtala H, Auvinen A. Prevalence and severity of erectile dysfunction in 50 to 75-year-old Finnish men // J Urol. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2342-4.
9. Gamidov, S. I. Issledovaniye endotelial'noy funktsii kavernozykh arteriy v diagnostike arteriogennoy erektil'noy disfunktsii / S. I. Gamidov, V. V. Iremashvili // Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2006. - № 4. - S. 25-29. (in Russian)
10. Khamzin, A. A. Osobennosti erektil'noy disfunktsii pri serdechnososudistykh zabolevaniyakh / A. A. Khamzin // Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2010. - № 4. - S. 53-56. (in Russian)
11. Pushkar' D.YU., Rasner P.I. Erektily'naya disfunktsiya. Biblioteka patsiyenta. Urologiya. //«RMZH».- 2013. – №18. (in Russian)
12. Shaffer J.P. Multiple Hypothesis Testing / J.P. Shaffer //Annual Review of Psychology. – 1995. – № 46. – P. 561 – 584.
13. Sukhovshin, R.A. Rol' assimetrichnogo dimetilarginina v regulyatsii urovnya oksida azota pri ostrom povrezhdenii pochk u kryss. / R.A. Sukhovshin, M.A. Gilinskiy // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal. – T. 98. – № 4. – S. 497 – 505. (in Russian)
14. Surdaski, A. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. / A. Surdaski // Y. Cardiovasculare Pharmacology. – 1999. – Vol. 33. –№ 1. – p. 652 – 658.
15. Kravchuk, Ye.N. Rol' assimetrichnogo dimetilarginina v patogeneze sosudistykh oslozhneniy sakharnogo diabeta. / Ye.N. Kravchuk, M.M. Galagudza, A.A. Karpov, A.V. Fedorov, R.N. Rodionov // Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya. – 2012. – T. 11. – № 4 (44). – S. 91 – 94. (in Russian)
16. Siroen, M.P. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality? / M.P. Siroen // Crit. Care Medicine. – 2005. – Vol. 33. - № 3. – P. 504 – 510.
17. Yoo, Y. H. Elevated levels of plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. / Y.H. Yoo, S.C. Lee // Atherosclerosis. – 2001. - Vol. 158. - № 2. – p.425 – 430.

18. Gaynutdinov, E.R. Assimetrichnyy dimetilarginin – faktor riska povtornogo ostrogo koronarnogo sindroma. / E.R. Gaynutdinov, A.S. Galyavich // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* – 2009. – T. 8. – № 5. – S.72 – 72. (in Russian)
19. Alp NJ, Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease / NJ Alp, KM Channon // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2004. – № 24(3) – P. 413 – 420.
20. Panina I.YU., Rumyantsev A.SH., Menshutina M.A. i dr. Osobennosti funktsii endoteliya pri khronicheskoy bolezni pochek. Obzor literatury i sobstvennyye dannyye // *Nefrologiya.* — 2007. — T. 11, № 4. — S. 28-30. (in Russian)
21. Frick, M. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? / M. Frick, F. Weidinger // *Curr Pharm Des.* –2007. –№ 13(17). – P. 1741 – 1750.
22. Titov, V.N. Anatomicheskiye i funktsional'nyye osnovy endoteliy-zavisimoy vazodilatatsii, oksid azota i endotelin. / V.N. Titov // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* – 2008. – № 1. – S. 71 – 85. (in Russian)
23. Savitsky I. V., Sarakhan V. N., Miastkivska I. V., Savitsky V. I. Correction of endothelial dysfunction among patients suffering from diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017;7(1):621-632.