

УДК 616.12/.13-018.74-055.1-092

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА

Хрипун И.А., Гусова З.Р., Ибишев Х.С., Султанмурадова А.С., Воробьев С.В., Коган М.И.

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Дисфункция эндотелия является ранним маркером развития и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний. Научные исследования последних лет доказали необходимость изучения функции эндотелия у разных категорий больных в широкой клинической практике. Данная статья представляет возможности и перспективы клинического использования лабораторных и инструментальных методик исследования функции эндотелия. Одним из факторов, провоцирующих развитие сосудистой патологии у мужчин, является дефицит тестостерона. В обзоре отражены наиболее важные механизмы действия половых гормонов на эндотелий сосудов и его функцию у мужчин. Проведен критический анализ данных о влиянии заместительной гормональной терапии тестостероном на функцию эндотелия у лиц с возрастным гипогонадизмом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, половые гормоны, дефицит тестостерона, заместительная гормональная терапия, гипогонадизм.

В последние три десятилетия пристальное внимание многих исследователей было направлено на изучение функции эндотелия сосудов, являющейся обязательным компонентом патогенеза всех сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных реакций, сахарного диабета, сосудистого тромбоза и даже роста злокачественных опухолей [1]. Проблема позднего выявления этих состояний диктует необходимость поиска методов ранней диагностики, основанных на патогенетических механизмах их формирования [2]. Как было установлено, именно эндотелиальная дисфункция служит стартовым механизмом любой сосудистой патологии, а также ее прогрессии [3, 4].

Ранее полагали, что эндотелий участвует в осуществлении лишь барьерной функции, механически отграничивая кровь от сосудистой стенки. Однако к концу XX в. эти представления кардинальным образом изменились. В настоящее время эндотелий рассматривается как эндокринный орган, масса которого составляет около 1,6–1,9 кг, длина монослоя – примерно 7 км, а количество эндотелиоцитов приближается к одному триллиону клеток [5]. Столь значимая масса и протяженность эндотелия дополняются его высокой функциональной активностью.

Как оказалось, клетка эндотелия вырабатывает большое количество биологически активных веществ, взаимодействующих с гладкомышечными клетками сосудов и клетками крови и способствующих регуляции кровотока всех органов посредством расширения или сужения сосудов, росту гладкомышечных клеток, а также оказывающих влияние на процессы воспаления и свертывания крови [1, 6].

Ежегодно выявляются все новые и новые вещества, синтезируемые эндотелием. Именно они запускают развитие состояний, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, а, следовательно, некоторые из них могут быть использованы в качестве ранних маркеров и прогностических критериев сердечно-сосудистых заболеваний [2, 7]. Большинство работ по изучению эндотелия являются фундаментальными исследованиями и их результаты не всегда применимы в рутинной практике [7, 8]. Клинический интерес к факторам, синтезируемым эндотелием, возрастает по мере появления доступных лабораторных реактивов и инструментальных методик. Поскольку в основу данного обзора положен принцип практической ценности исследований, нами будут освещены наиболее значимые из маркеров эндотелиальной дисфункции, которые могут быть не только использованы в научных целях, но и внедрены в клиническую практику на современном этапе развития здравоохранения.

✉ *Хрипун Ирина Алексеевна*, тел. 8-903-436-4744; e-mail: khripun.irina@gmail.com

Для лучшего понимания принципов функционирования эндотелия можно разделить факторы эндотелиального происхождения на несколько групп [9].

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся в кровь (оксид азота, простагландин).

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции, активации или повреждении (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена).

3. Факторы, в физиологических условиях практически не синтезируемые, но продукция которых появляется и резко возрастает при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1).

Пожалуй, самым хорошо изученным веществом, выделяемым эндотелием, является оксид азота (NO), открытие которого в 1980 г. Р. Фурчготтом и Дж. Завадски послужило началом переосмысления функции эндотелия [10]. Именно с этого времени эндотелий стал объектом пристального внимания ученых всего мира. Ключевая роль NO заключается в том, что он является мощнейшим вазодилататором, но вместе с тем оказывает антиагрегантное, противосвертывающее, противовоспалительное и антипролиферативное действие [11, 12]. Синтез NO в основном происходит в эндотелии сосудов, но в то же время в некотором количестве он продуцируется и многими другими клетками: миоцитами сосудов, тромбоцитами, макрофагами, нейтрофилами, купферовскими клетками печени, нейронами и глиальными клетками. Благодаря универсальности механизмов действия и повсеместной распространенности NO оказывает влияние на весь организм, принимает участие в различных формах функционирования почти всех органов в норме и при патологии [9]. NO секретируется эндотелиоцитами в двух режимах. Базальная секреция поддерживает тонус сосудов в покое, обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови и характерна для физиологических условий. В состоянии же функционального напряжения (при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь брадикинина, норадреналина, ацетилхолина, гистамина) запускается стимулированная секреция NO, направленная на поддержание тонуса сосудов в условиях стресса [6, 9]. Вазопротекторный эффект NO обусловлен, с одной стороны, блокированием окисления липопротеинов низкой плотности, что предотвращает рост и стабилизирует уже имеющиеся атеросклеротические бляшки, а с другой стороны – торможением вазоактивных медиаторов и провоспалительных

факторов. Таким образом, NO является базовым фактором антиатерогенеза [7, 13].

Синтез оксида азота происходит при участии фермента NO-синтазы. В настоящее время установлено наличие в организме трех форм NO-синтаз – нейрональной, макрофагальной и эндотелиальной, однако ключевую роль в синтезе NO в эндотелиоцитах играет эндотелиальная NO-синтаза 3-го типа [14]. Именно ее активность определяет функциональную полноценность эндотелия, контролируя тонус сосудов в ответ на стимуляцию.

Установлено, что именно NO-продуцирующая функция эндотелия оказывается наиболее ранимой. Причина тому – нестабильность молекулы NO, время полужизни которой составляет не более нескольких секунд [15, 16]. В связи с этим важнейшее клиническое значение приобретают скорость и количество синтеза NO в эндотелии сосудов, определяющиеся активностью фермента эндотелиальной NO-синтазы, которая может быть изучена лабораторно. Таким образом, снижение концентрации NO, а также уменьшение активности эндотелиальной NO-синтазы – одни из первых сигналов неблагополучия эндотелия, появляющихся задолго до манифестации сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [13, 14, 17–19].

Физиологическими антагонистами NO можно назвать факторы эндотелиального происхождения эндотелин-1 и ангиотензин II (АТII), являющиеся мощнейшими вазоконстрикторами. На эндотелии сосудов экспрессируется ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы – ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). В условиях повреждения эндотелия экспрессия АПФ повышается, что сопровождается увеличением синтеза АТII. Действие АТ II проявляется в активации симпатoadренальной системы, повышении сосудистого тонуса, пролиферации элементов сосудистой стенки, а также в тромбообразовании за счет регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов и снижения локального фибринолиза. Кроме того, АТ II усиливает оксидативный стресс, вызывая тем самым нарушение метаболизма NO и прогрессию эндотелиальной дисфункции [20–22].

Известно, что активность эндотелина-1 превышает таковую АТII в 10 раз, что обуславливает интерес и к его изучению [7]. Помимо мощного вазоконстрикторного действия эндотелин-1 активирует агрегацию тромбоцитов и является мощным протромбогенным фактором, запуская тем самым каскад патофизиологических изменений, проводящих к стенокардии напряжения, инфаркту миокарда, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Поэтому повышение уровня эндотелина-1 может рассматриваться не только

как предиктор развития тяжелой сердечно-сосудистой патологии, но и как важный прогностический фактор исхода инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [7, 23]. Как уже обсуждалось ранее, в состоянии покоя эти субстанции синтезируются эндотелием в минимальных количествах, в большей мере выделяясь при его активации, а следовательно, они отражают функциональное напряжение эндотелия.

Маркерами активированного эндотелия и лейкоцитов также являются растворимые формы адгезивных молекул в сыворотке крови, наибольшую диагностическую значимость из которых имеют молекулы адгезии семейств селектинов и иммуноглобулинов [16]. Уже на ранних стадиях атерогенеза во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий лейкоциты адгезируются к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых (VCAM-1) и межклеточных (ICAM-1) молекул адгезии [24, 25].

Важнейшие модуляторы активности молекул адгезии – провоспалительные цитокины: интерлейкины 1-β и 6, фактор некроза опухоли-α, запускающие экспрессию E-селектина и VCAM-1, а также повышающие продукцию ICAM-1 [26]. Это подтверждает общность атеросклеротического процесса и иммуновоспалительных реакций, по сути служащих основой для его прогрессирования [25]. Кроме того, имеются данные о том, что при экспериментальном атеросклерозе именно экспрессия VCAM-1 предшествует субэндотелиальной аккумуляции моноцитов. Причем одним из пусковых механизмов индукции VCAM-1 могут являться липопротеины низкой плотности или их окисленные формы [26].

E-селектин – эндотелиальная лейкоцитарная адгезивная молекула, синтез которой строго специфичен для эндотелиальных клеток. Как уже упоминалось, в физиологических условиях E-селектин не выделяется, а экспрессируется на поверхности эндотелия лишь при воздействии повреждающих факторов, запуская адгезию лейкоцитов и тромбоцитов с развитием стаза крови [7, 16].

В последние годы появляется все больше работ, посвященных исследованию эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) – важнейшего фактора неангиогенеза и замещения поврежденных эндотелиальных клеток [27, 28]. Впервые ЭПК были описаны как популяция циркулирующих клеток, способных мигрировать к месту поражения эндотелия, а также к зонам неоваскуляризации и ангиогенеза. Таким образом, ЭПК являются фактором регенерации эндотелия и восстановления его функциональной активности [27–29]. К

сожалению, несмотря на высокую информативность этого маркера в ранней диагностике эндотелиальной дисфункции, его определение, являющееся достаточно дорогостоящим, невыполнимо в рутинной практике.

Помимо лабораторных методик в диагностику эндотелиальной дисфункции прочно вошли инструментальные методы. Так, «золотым стандартом» диагностики атеросклеротического поражения сосудистого русла является рентгенконтрастное ангиографическое исследование [7, 25]. Его существенные недостатки – инвазивность и высокая стоимость. Вместе с тем, нужно понимать, что визуализация атеросклеротической бляшки не отражает ранних изменений в сосудистой стенке, а уже констатирует их последствия, которые зачастую необратимы. Гораздо важнее зафиксировать начальные функциональные изменения эндотелия сосудов, возникающие на несколько лет раньше органического поражения сосудистой стенки, поскольку коррекция эндотелиальной дисфункции на данном этапе может предупредить развитие сосудистой патологии [2]. Для решения этой задачи подходит ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов, в частности каротидных артерий. Доказанным фактом является то, что толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) – маркер ранней доклинической стадии атеросклеротического поражения сосудистого русла [30, 31]. Поэтому оценка именно этого параметра должна проводиться клиницистами, изучающими состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов из группы высокого кардиоваскулярного риска. Однако нужно отметить, что ТИМ – медленно изменяющийся в течение месяцев и лет показатель, не отражающий динамическую активность сосудистого русла [7, 30, 32]. Поэтому важной составляющей инструментальной оценки функции эндотелия является проведение доплерографического исследования плечевых артерий с выполнением функциональных проб [8, 33, 34]. При этом определяют изменение диаметра плечевой артерии в ответ на ее кратковременную компрессию с помощью манжеты. Поскольку расширение плечевой артерии после пережатия обусловлено выделением эндотелием NO, данное исследование отражает NO-синтетическую функцию эндотелия и дополняет данные лабораторных исследований. В норме эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия составляет 8–10%, в то время как снижение данного показателя свидетельствует о низкой продукции NO эндотелием сосудов [7, 16, 32]. Будучи неинвазивным и доступным, данное исследование незаменимо в комплексной оценке сосудодвигательной функции эндотелия на уровне клинической практики.

В последние годы достаточно большое количество исследовательских работ посвящено изучению функции эндотелия сосудов у больных с сердечно-сосудистой патологией: хорошо изучены механизмы возникновения эндотелиальной дисфункции у лиц с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, имеются данные о формировании сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом [17–19, 26, 35]. Большинство факторов риска развития этих состояний являются общими для мужчин и женщин, однако все большее внимание привлекает вопрос о влиянии половых гормонов на функцию эндотелия [36]. На сегодняшний день более изучены действие эстрогенов и изменения, происходящие при их дефиците у женщин в состоянии менопаузы [37]. Данные же о влиянии андрогенов на эндотелий у мужчин крайне мало численны и противоречивы.

Хорошо известно, что мужской пол является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [38]. Эпидемиологические исследования обнаружили, что мужчины с низким или нормальным уровнем эндогенного тестостерона имеют более высокий риск смертности, чем их ровесники с высоким уровнем андрогенов [39–41]. Это связано с тем, что низкий уровень тестостерона оказывает негативное влияние на многочисленные факторы сердечно-сосудистых рисков – инсулинорезистентность, сахарный диабет, дислипидемию, центральное ожирение и, наконец, эндотелиальную дисфункцию [42, 43]. Причем наибольшая зависимость выраженности этих факторов риска от уровня тестостерона обнаружена не в средней возрастной группе, а у пожилых пациентов [44, 45].

Ежегодное уменьшение уровня общего и свободного тестостерона у мужчин после 40 лет приводит не только к возникновению сексуальной и репродуктивной дисфункций, но и к ряду метаболических расстройств [46]. На сегодняшний день достоверно известна патогенетическая связь между дефицитом тестостерона и эректильной дисфункцией [47]. Однако нужно понимать, что в ее основе лежит нарушение функции эндотелия сосудов кавернозных тел [48]. Все больше данных появляется о негативном влиянии гипогонадизма на липидный и углеводный обмены, а также о повышении индекса массы тела и артериального давления, в совокупности приводящих к прогрессии атеросклероза [47, 49, 50]. Наличие каждого из этих факторов по отдельности способствует возникновению дисфункции эндотелия, а их сочетание взаимно отягощает патологический процесс.

В целом роль влияния половых гормонов на эндотелий требует более глубокого изучения и проведения

дополнительных широкоформатных исследований. Неожиданно выглядели данные о том, что дефицит именно эстрогенов у мужчин ассоциируется с повышением сердечно-сосудистых рисков [37, 51]. Возможно, это связано с тем, что сосудистый эндотелий не имеет рецепторов к андрогенам, а взаимодействие с половыми гормонами осуществляется через рецепторы эстрогенов после ароматизации тестостерона [52, 53]. Предполагается, что действие эстрогенов осуществляется через эндотелий-зависимую активацию K^+ -каналов и/или ингибирование Ca^{2+} -каналов [54]. Исследования показали значительную связь между полиморфизмом гена рецептора эстрогенов- α и развитием инфаркта миокарда, стенокардии и атеросклероза у мужчин [55, 56]. Поисковые работы по острому назначению эстрадиола молодым мужчинам в дозировках, сопоставимых с таковыми у пременопаузальных женщин, продемонстрировали существенное улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации в ответ на ацетилхолин в сосудах кожи [51]. В связи с дискутабельностью назначения эстрогенов мужчинам больший интерес представляют работы о влиянии мужских половых гормонов и их дефицита на функцию эндотелия.

Множество исследований доказали вазодилаторные свойства тестостерона у различных биологических видов, включая человека. Предполагается, что основным механизмом вазодилаторного действия андрогенов является усиление продукции и высвобождения NO сосудистым эндотелием [57, 58]. Доказательством тому может служить и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации вследствие снижения NO у пациентов с гипогонадизмом, улучшающееся при назначении заместительной терапии тестостероном [59, 60]. Показано, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации значительно ассоциировано именно с низким уровнем тестостерона, но не с уровнем холестерина, как считалось ранее. Революционными были данные, представленные С.М. Webb и соавт., об интракоронарной инфузии тестостерона, которая вызывает релаксацию коронарных артерий и увеличивает поток крови при ишемической болезни сердца [41, 61]. Кроме того, острое введение высоких доз тестостерона увеличивает эндотелий-зависимую сосудистую реактивность плечевых артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца [62]. Широкого распространения данный подход не получил в связи со своей инвазивностью, технической сложностью и возможными осложнениями, однако данные, полученные в этом исследовании, совпадают с эффектом при оральном назначении низких доз тестостерона, которое повышало одновременно и эндотелий-зависимую и

эндотелий-независимую сосудистую реактивность плечевых артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца. В то же время продемонстрированы и иные данные о том, что трансдермальное назначение тестостерона лицам с гипогонадизмом не влияет на эндотелий-зависимую вазодилатацию [59, 60]. Отсутствие единого мнения о влиянии терапии тестостероном на сосудистую реактивность у мужчин может быть связано с критериями отбора пациентов, участвовавших в этих исследованиях. С другой стороны, разнородность полученных данных, возможно, объясняется исходно существующими кардиоваскулярными событиями, возрастом обследуемых и продолжительностью лечения тестостероном.

Вызывают интерес работы по изучению влияния дефицита тестостерона на ЭПК, являющиеся важнейшим фактором регенерации поврежденного эндотелия и восстановления его функциональной активности. Установлено, что у мужчин с низким уровнем тестостерона количество ЭПК снижается, что, соответственно, приводит к уменьшению регенераторной способности эндотелия [28, 63]. Вместе с тем назначение заместительной гормональной терапии тестостероном у лиц с гипогонадизмом приводило не только к увеличению количества ЭПК, но и к стимуляции их миграции к месту повреждения эндотелия [64, 65]. Одним из механизмов, опосредующих это, предположительно является усиление экспрессии андрогеновых рецепторов и рецепторов факторов роста эндотелия сосудов VEGF [66]. Наряду с ингибированием тестостероном провоспалительных цитокинов и молекул адгезии это приводит к восстановлению функции эндотелия [67].

Таким образом, суммируя проанализированные данные, можно утверждать, что сосудистый эндотелий — важная мишень для действия половых гормонов, а эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых факторов риска для развития ишемической болезни сердца как у мужчин, так и у женщин. Имеющиеся доказательства влияния половых гормонов на эндотелиальную функцию зачастую противоречивы и не рассматривают особенности их действия в условиях нарушений углеводного и липидного обменов, а также у лиц с сопутствующей патологией, что требует дальнейшего изучения. Использование современных методов определения эндотелиальной дисфункции в широкой клинической практике не только позволяет диагностировать сердечно-сосудистую патологию на доклиническом этапе, но также снизить экономические затраты на ее лечение [68].

Работа выполнена при поддержке Российского национального фонда (грант № 4-25-00052).

Литература

1. *Flammer A.J., Luscher T.F.* Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases // *Swiss. Med. Wkly.* 2010. V. 140. w13122. [PubMed: 21120736].
2. *Ruggiero D., Paolillo S., Ratta G.D., Mariniello A., Formisano T., Pellegrino A.M., Filardi P.P.* Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2013. V. 80, № 3. P. 106–110.
3. *Polovina M.M., Potpara T.S.* Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // *Postgrad Med.* 2014. V. 126, № 2. P. 38–53. doi: 10.3810/pgm.2014.03.2739.
4. *Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A.* Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2003. V. 23. P. 168–175.
5. *Головченко Ю.И., Трещинская Т.М.* Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consilium medicum Ukraina.* 2008. № 11. С. 38–40.
6. *Ярек-Мартынова И.Р., Шестакова М.В.* Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция // *Сахарный диабет.* 2004. № 2. С. 48–52.
7. *Руководство по кардиологии.* В 4 т. Т. 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний / под ред. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. 776 с.
8. *Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Creager M.A., Deanfield J., Ganz P., Hamburg N.M., Luscher T.F., Shechter M., Taddei S., Vita J.A., Lerman A.* // *Circulation.* 2012. V. 126, № 6. P. 753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
9. *Лушинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейффер С.Г.* Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ, 2008. 373 с.
10. *Furchgott R.F., Zawadzki J.V.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* 1980. V. 288. P. 373–376.
11. *Tousoulis D., Kampoli A.M., Tentolouris C., Papageorgiou N., Stefanadis C.* The role of nitric oxide on endothelial function // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012. V. 10, № 1. P. 4–18.
12. *Kampoli A.M., Tousoulis D., Tentolouris C., Stefanadis C.* Novel agents targeting nitric oxide // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012. Jan. V. 10, № 1. P. 61–76. Review. PubMed [citation] PMID: 22112348.
13. *Lei J., Vodovotz Y., Tzeng E., Billiar T.R.* Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system // *Nitric Oxide.* 2013. V. 35. P. 175–185. doi: 10.1016/j.niox.2013.09.004. Epub. 2013. Oct. 1.
14. *Förstermann U., Sessa W.C.* Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart J.* 2012. V. 33, № 7. P. 829–337, 837a–837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304. Epub. 2011. Sep. 1.
15. *Sverdlov A.L., Ngo D.T., Chan W.P., Chirkov Y.Y., Horowitz J.D.* Aging of the nitric oxide system: are we as old as our NO? // *J. Am. Heart Assoc.* 2014. V. 3, № 4. doi: 10.1161/JAHA.114.000973. pii: e000973.
16. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА, 2006. 346 с.
17. *Capellini V.K., Celotto A.C., Baldo C.F., Olivon V.C., Viaro F., Rodrigues A.J., Evora P.R.* Diabetes and vascular disease: basic concepts of nitric oxide physiology, endothelial dysfunction, oxidative stress and therapeutic possibilities // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010. V. 8, № 4. P. 526–544.
18. *Tousoulis D., Kampoli A.M., Stefanadis C.* Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current

- perspectives // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012. V. 10, № 1. P. 19–32.
19. *Houangyin K.Y., Silvestre J.S.* Diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2014. V. 34, № 6. P. 1126–35. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303090. Epub. 2014. Mar. 27.
 20. *Herichova I., Szantoova K.* Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives // *Endocr Regul.* 2013. V. 47, № 1. P. 39–52.
 21. *Pacurari M., Kafoury R., Tchoumwou P.B., Ndebele K.* The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling // *Int. J. Inflam.* 2014. V. 2014. 689360. doi: 10.1155/2014/689360. Epub. 2014. Apr. 6.
 22. *Henriksen E.J., Prasannarong M.* The role of the renin-angiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. V. 378. P. 1–2, 15–22. doi: 10.1016/j.mce.2012.04.011. Epub. 2012. May. 4.
 23. *Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., Halcox J., Halligan S., Lerman A., Mancia G., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Schiffrin E.L., Taddei S., Webb D.J.* Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* 2005. V. 23. P. 7–17.
 24. *Ling S., Nheu L., Komisaroff P.A.* Cell adhesion molecules as pharmaceutical target in atherosclerosis // *Mini Rev. Med. Chem.* 2012. V. 12, № 2. P. 175–183.
 25. *Касаткина С.Г., Касаткин С.Н.* Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Фундаментальные исследования.* 2011. № 7. С. 248–252.
 26. *Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова А.Н., Плотнокова М.Р., Салахова Г.М.* Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2008. № 4. С. 23–27.
 27. *Семёнова А.Е., Сергиенко И.В., Домбровский А.А., Рвачева А.В.* Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2012. № 3. С. 14–24.
 28. *Milardi D., Grande G., Giampietro A., Vendittelli F., Palumbo S., Tartaglione L., Marana R., Pontecorvi A., de Marinis L., Zuppi C., Capoluongo E.* Circulating endothelial cells as marker of endothelial damage in male hypogonadism // *J. Androl.* 2012. V. 33, № 6. P. 1291–1297. doi: 10.2164/jandrol.112.016600. Epub. 2012. Jun. 14.
 29. *Erdbruegger U., Dhaygude A., Haubitz M., Woywodt A.* Circulating endothelial cells: markers and mediators of vascular damage // *Curr. Stem. Cell. Res. Ther.* 2010. V. 5, № 4. P. 294–302.
 30. *Halcox J.P., Donald A.E., Ellins E., Witte D.R., Shipley M.J., Brunner E.J., Marmot M.G., Deanfield J.E.* Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness // *Circulation.* 2009. V. 119. P. 1005–1012.
 31. *Juonala M., Viikari J.S., Laitinen T., Marniemi J., Helenius H., Ronnema T., Raitakari O.T.* Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study // *Circulation.* 2004. V. 110. P. 2918–2923.
 32. *Arrebola-Moreno A.L., Laclaustra M., Kaski J.C.* Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice // *Rev. Esp. Cardiol.* 2012. Jan. V. 65, № 1. P. 80–90. doi: 10.1016/j.recesp.2011.09.012. Epub. 2011. Nov. 17.
 33. *Charakida M., Masi S., Luscher T.F., Kastelein J.J., Deanfield J.E.* Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation // *European heart journal.* 2010. V. 31. P. 2854–2861.
 34. *Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S.* Ultrasound assessment of flow-mediated dilation // *Hypertension.* 2010. V. 55. P. 1075–1085.
 35. *Tousoulis D., Papageorgiou N., Androulakis E., Siasos G., Latsios G., Tentolouris K., Stefanadis C.* Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. V. 62, № 8. P. 667–576. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.089.
 36. *Koller A.* Perspectives: Microvascular endothelial dysfunction and gender // *Eur. Heart J. Suppl.* 2014. V. 16, Suppl. A. P. A16–A19.
 37. *Kublickiene K., Luksha L.* Gender and the endothelium // *Pharmacol. Rep.* 2008. V. 60, № 1. P. 49–60.
 38. *Kelly D.M., Jones T.H.* Testosterone and cardiovascular risk in men // *Front. Horm. Res.* 2014. V. 43. P. 1–20. doi: 10.1159/000360553. Epub. 2014. Jun. 10.
 39. *Muraleedharan V., Hugh Jones T.* Testosterone and mortality // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2014. V. 81, № 4. P. 477–487. doi: 10.1111/cen.12503. Epub. 2014. Jul. 7.
 40. *Cutini P.H., Campelo A.E., Agriello E., Sandoval M.J., Rauschemberger M.B., Massheimer V.L.* The role of sex steroids on cellular events involved in vascular disease // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2012. V. 132, № 3–5. P. 322–330. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.08.001. Epub. 2012. Aug. 10.
 41. *Webb C.M., Collins P.* Testosterone and coronary artery disease in men // *Maturitas.* 2010. Sep. V. 67, № 1. P. 15–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.03.029. Epub 2010 May 5.
 42. *Channer K.S.* Endogenous testosterone levels and cardiovascular disease in healthy men // *Heart.* 2011. V. 97, № 11. P. 867–869. doi: 10.1136/hrt.2010.217414. Epub. 2011. Feb. 8.
 43. *Akishita M., Hashimoto M., Obike Y.* // *Hypertension Research.* 2007. V. 30, № 11. P. 1029–1034.
 44. *Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D., Kaufman J.M.* Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis // *Heart.* 2011. V. 97, № 11. P. 870–875. doi: 10.1136/hrt.2010.210757. Epub. 2010. Dec. 21.
 45. *Maggio M., Cattabiani C., Lauretani F., Mantovani M., Buttm V., De Vita F., Volpi R., Artoni A., Giallauria F., Zuliani G., Aloe R., Lippi G., Ceresini G., Cederholm T., Ceda G.P., Lind L.* SHBG and endothelial function in older subjects // *Int. J. Cardiol.* 2013. V. 168, № 3. P. 2825–2830. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.083. Epub. 2013. Apr. 22.
 46. *Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.А., Бондарева З.Г.* Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014. № 1. С. 17–22.
 47. *Martinez-Jabaloyas J.M.* DE-SDT study group. Testosterone deficiency in patients with erectile dysfunction: when should a higher cardiovascular risk be considered? // *J. Sex. Med.* 2014. V. 11, № 8. P. 2083–2091. doi: 10.1111/jsm.12596. Epub. 2014. Jun. 5.
 48. *Castela A., Vendeira P., Costa C.* Testosterone, endothelial health, and erectile function // *ISRN Endocrinol.* 2011. V. 2011. 839149. doi: 10.5402/2011/839149. Epub. 2011. Sep. 6.
 49. *Corona G., Mannucci E., Forti G., Maggi M.* Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases // *Int. J. Androl.* 2009. V. 32, № 6. P. 587–598. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x. Epub. 2009. Feb. 10.
 50. *Makhsida N., Shah J., Yan G., Fisch H., Shabsigh R.* // *Journal of Urology.* 2005. V. 174, № 3. P. 827–834.

51. Komesaroff P.A., Sudhir S.K. Estrogens and human cardiovascular physiology // *Reprod. Fertil. Dev.* 2001. V. 13. P. 261–272.
52. Campelo A.E., Cutini P.H., Massheimer V.L. Cellular actions of testosterone in vascular cells: mechanism independent of aromatization to estradiol // *Steroids*. 2012. V. 77, № 11. P. 1033–1040. doi: 10.1016/j.steroids.2012.05.008. Epub. 2012. Jun. 20.
53. Villablanca A.C., Tetali S., Altman R., Ng K.F., Rutledge J.C. Testosterone-derived estradiol production by male endothelium is robust and dependent on p450 aromatase via estrogen receptor alpha // *Springerplus*. 2013. V. 2, № 1. P. 214. Print 2013 Dec.
54. White R.E., Han G., Maunz M., Dimitropoulou C., El-Mowafy A.M., Barlow R.S., Catravas J.D. Endothelium-independent effect of estrogen on Ca(2+)-activated K(+) channels in human coronary artery smooth muscle cells // *Cardiovasc. Res.* 2002. V. 53. P. 650–661.
55. Shearman A.M., Cooper J.A., Kotwinski P.J., Miller G.J., Humphries S.E., Ardlie K.G., Jordan B. Estrogen receptor α gene variation is associated with risk of myocardial infarction in more than seven thousand men from five cohorts // *Circ. Res.* 2006. V. 98. P. 590–592.
56. Shearman A.M., Cupples L.A., Demissie S., Peter I., Schmid C.H., Karas R.H., Mendelsohn M.E. Association between estrogen receptor α gene variation and cardiovascular disease // *JAMA*. 2003. V. 290. P. 2263–2270.
57. Yildiz O., Seyrek M. Vasodilating mechanisms of testosterone // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2007. V. 115. P. 1–6.
58. Yildiz O., Seyrek M., Gul H., Un I., Yildirim V., Ozal E., Uzun M. // Testosterone relaxes human internal mammary artery in vitro // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005. V. 45. P. 580–585.
59. Kang S.-M., Jang Y., Kim Ji.-Y., Chung N., Cho S.-Y., Chae J.S., Lee J.-Ho. Effect of oral administration of testosterone on brachial arterial vasoreactivity in men with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 2002. V. 89. P. 862–864.
60. Bernini G., Versari D., Moretti A., Viridis A., Ghiadoni L., Bardini M. Vascular reactivity in congenital hypogonadal men before and after testosterone replacement therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91. P. 1691–1697.
61. Webb C.M., Elkington A.G., Kraidly M.M., Keenan N., Pennell D.J., Collins P. Effects of oral testosterone treatment on myocardial perfusion and vascular function in men with low plasma testosterone and coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.* 2008. V. 101, № 5. P. 618–624. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.09.114. Epub. 2007. Dec. 21.
62. Ong P.J.L., Patrizi G., Chong W.C.F., Webb C.M., Hayward C.S., Collins P. Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 2000. V. 85. P. 269–272.
63. Seftel A.D. Re: circulating endothelial cells as marker of endothelial damage in male hypogonadism // *J. Urol.* 2013. V. 189, № 2. P. 652–653. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.037. Epub. 2012. Dec. 20.
64. Traish A.M., Galoosian A. Androgens modulate endothelial function and endothelial progenitor cells in erectile physiology // *Korean. J. Urol.* 2013. V. 54, № 11. P. 721–731. doi: 10.4111/kju.2013.54.11.721. Epub. 2013. Nov. 6.
65. Liao W., Huang W., Guo Y., Xin M., Fu X. Testosterone promotes vascular endothelial cell migration via upregulation of ROCK-2/moesin cascade // *Mol. Biol. Rep.* 2013. V. 40, № 12. P. 6729–6735. doi: 10.1007/s11033-013-2788-8. Epub. 2013. Sep. 25.
66. Lecce L., Lam Y.T., Lindsay L.A., Yuen S.C., Simpson P.J., Handelsman D.J., Ng M.K. Aging Impairs VEGF-Mediated, Androgen-Dependent Regulation of Angiogenesis // *Mol. Endocrinol.* 2014. V. 28, № 9. P. 1487–1501. doi: 10.1210/me.2013-1405. Epub. 2014. Jul. 24.
67. Liao C.H., Lin F.Y., Wu Y.N., Chiang H.S. Androgens inhibit tumor necrosis factor- α -induced cell adhesion and promote tube formation of human coronary artery endothelial cells // *Steroids*. 2012. V. 77, № 7. P. 756–764. doi: 10.1016/j.steroids.2012.03.014. Epub. 2012. Apr. 3.
68. Воробьев С.В. Клинико-экономические особенности развития эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Ростов н/Д: АПСН СКНЦ ВШ, 2005. 66 с.

Поступила в редакцию 02.10.2014 г.

Утверждена к печати 09.10.2014 г.

Хрипун Ирина Алексеевна (✉) — канд. мед. наук, РостГМУ (г. Ростов-на-Дону).

Гусова Залина Руслановна — канд. мед. наук, РостГМУ (г. Ростов-на-Дону).

Ибишев Халид Сулейманович — д-р мед. наук, профессор РостГМУ (г. Ростов-на-Дону).

Султанмурадова Асият Сулеймановна — аспирант РостГМУ (г. Ростов-на-Дону).

Воробьев Сергей Владиславович — д-р мед. наук, профессор РостГМУ (г. Ростов-на-Дону).

Коган Михаил Иосифович — д-р мед. наук, профессор РостГМУ (г. Ростов-на-Дону).

✉ Хрипун Ирина Алексеевна, тел. 8-903-436-4744; e-mail: khripun.irina@gmail.com

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN MEN – A CLINICAL VIEW

Khripun I.A., Gusova Z.R., Ibishev H.S., Sultanmuradova A.S., Vorobiev S.V., Kogan M.I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Endothelial dysfunction is an early marker for the development and progression of cardiovascular diseases. Scientific studies in recent years have shown the necessity to study the endothelial function in different groups of patients in clinical practice. This article is focused on the possibilities and perspectives for clinical use of laboratory and instrumental methods for the study of endothelial function. One of the factors causing the development of vascular disease in men is testosterone deficiency. The review highlights the most important mechanisms of action of sex hormones on the vascular endothelium and its function in men. The data about the effects of hormone replacement therapy with testosterone on endothelial function in patients with late onset hypogonadism were critically analyzed.

KEY WORDS: endothelium, endothelial dysfunction, sex hormones, testosterone deficiency, hormone replacement therapy, hypogonadism.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 169–178

References

- Flammer A.J., Luscher T.F. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss. Med. Wkly.*, 2010, vol. 140, w13122. [PubMed: 21120736].
- Ruggiero D., Paolillo S., Ratta G.D., Mariniello A., Formisano T., Pellegrino A.M., Filardi P.P. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications. *Monaldi Arch. Chest. Dis.*, 2013, vol. 80, no. 3, pp.106–110.
- Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med.*, 2014, vol. 126, no. 2, pp. 38–53. doi: 10.3810/pgm.2014.03.2739.
- Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2003, vol. 23, pp. 168–175.
- Golovchenko Yu.I., Tishinskaya T.M. *Consilium medicum Ukraina*, 2008, no. 11, pp. 38–40 (in Russian).
- Ярек-Мартынова И.П., Шестакова М.В. *Saharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, 2004, no. 2, pp. 48–52 (in Russian).
- Guide to cardiology. Vol. 2: Methods of diagnosing cardiovascular diseases*. Ed. by E.I. Chazov. Moscow, Practice Publ., 2014. 776 p. (in Russian).
- Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Creager M.A., Deanfield J., Ganz P., Hamburg N.M., Luscher T.F., Shechter M., Taddei S., Vita J.A., Lerman A. *Circulation*, 2012, vol. 126, no. 6, pp. 753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
- Lupinskaya Z.A., Zarifiyan A.G., Gurovich T.Ts., Shleifer C.G. *The Endothelium. Function and dysfunction*. Bishkek: KRSU Publ., 2008. 373 p. (in Russian).
- Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, vol. 288, pp. 373–376.
- Tousoulis D., Kampoli A.M., Tentolouris C., Papageorgiou N., Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 4–18.
- Kampoli A.M., Tousoulis D., Tentolouris C., Stefanadis C. Novel agents targeting nitric oxide. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 61–76. Review. PubMed [citation]PMID: 22112348.
- Lei J., Vodovotz Y., Tzeng E., Billiar T.R. Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system. *Nitric Oxide*, 2013, vol. 35, pp. 175–185. doi: 10.1016/j.niox.2013.09.004. Epub. 2013. Oct. 1.
- Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.*, 2012, vol. 33, no. 7, pp. 829–337, 837a–837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304. Epub. 2011. Sep. 1.
- Sverdlov A.L., Ngo D.T., Chan W.P., Chirkov Y.Y., Horowitz J.D. Aging of the nitric oxide system: are we as old as our NO? *J. Am. Heart Assoc.*, 2014, vol. 3, no. 4. doi: 10.1161/JAHA.114.000973. pii: e000973.
- Dedov I.I., Shestakova M.B. *Diabetes mellitus and arterial hypertension*. Moscow, MIA Publ., 2006. 346 p. (in Russian)
- Capellini V.K., Celotto A.C., Baldo C.F., Olivon V.C., Viaro F., Rodrigues A.J., Evora P.R. Diabetes and vascular disease: basic concepts of nitric oxide physiology, endothelial dysfunction, oxidative stress and therapeutic possibilities. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2010, vol. 8, no. 4, pp. 526–544.
- Tousoulis D., Kampoli A.M., Stefanadis C. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 19–32.
- Howangyin K.Y., Silvestre J.S. Diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, vol. 34, no. 6, pp. 1126–35. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303090. Epub. 2014. Mar. 27.
- Herichova I., Szantoova K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. *Endocr Regul.*, 2013, vol. 47, no. 1, pp. 39–52.
- Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int. J. Inflam.*, 2014, vol. 2014. 689360. doi: 10.1155/2014/689360. Epub. 2014. Apr. 6.

22. Henriksen E.J., Prasannarong M. The role of the renin-angiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2013, vol. 378, pp. 1–2, 15–22. doi: 10.1016/j.mce.2012.04.011. Epub. 2012. May. 4.
23. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., Halcox J., Halligan S., Lerman A., Mancina G., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Schiffrin E.L., Taddei S., Webb D.J. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 2005, vol. 23, pp. 7–17.
24. Ling S., Nheu L., Komesaroff P.A. Cell adhesion molecules as pharmaceutical target in atherosclerosis. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2012, vol. 12, no. 2, pp. 175–183.
25. Kasatkina S.G., Kasatkin S.N. *Fundamental'nye issledovaniya – Basic research*, 2011, no. 7, pp. 248–252 (in Russian).
26. Zakirova N.E., Oganov R.G., Zakirova A.N., Plotnikova M.R., Salakhova G.M. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2008, no. 4, p. 23–27 (in Russian).
27. Semenova A.E., Sergienko I.V., Dombrovsky A.A., Rvacheva A.V. *Ateroskleroz i dislipidemii – Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2012, no. 3, pp. 14–24 (in Russian).
28. Milardi D., Grande G., Giampietro A., Vendittelli F., Palumbo S., Tartaglione L., Marana R., Pontecorvi A., de Marinis L., Zuppi C., Capoluongo E. Circulating endothelial cells as marker of endothelial damage in male hypogonadism. *J. Androl.*, 2012, vol. 33, no. 6, pp. 1291–1297. doi: 10.2164/jandrol.112.016600. Epub. 2012. Jun. 14.
29. Erdbruegger U., Dhaygude A., Haubitz M., Woywodt A. Circulating endothelial cells: markers and mediators of vascular damage. *Curr. Stem. Cell. Res. Ther.*, 2010, vol. 5, no. 4, pp. 294–302.
30. Halcox J.P., Donald A.E., Ellins E., Witte D.R., Shipley M.J., Brunner E.J., Marmot M.G., Deanfield J.E. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*, 2009, vol. 119, pp. 1005–1012.
31. Juonala M., Viikari J.S., Laitinen T., Marniemi J., Helenius H., Ronnema T., Raitakari O.T. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*, 2004, vol. 110, pp. 2918–2923.
32. Arrebola-Moreno A.L., Laclaustra M., Kaski J.C. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2012, Jan, vol. 65, no. 1, pp. 80–90. doi: 10.1016/j.recesp.2011.09.012. Epub. 2011. Nov. 17.
33. Charakida M., Masi S., Luscher T.F., Kastelein J.J., Deanfield J.E. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *European Heart Journal*, 2010, vol. 31, pp. 2854–2861.
34. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*, 2010, vol. 55, pp. 1075–1085.
35. Tousoulis D., Papageorgiou N., Androulakis E., Siasos G., Latsios G., Tentolouris K., Stefanadis C. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, vol. 62, no. 8, pp. 667–676. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.089.
36. Koller A. Perspectives: Microvascular endothelial dysfunction and gender. *Eur. Heart J., Suppl.* 2014, vol. 16, Suppl. A, pp. A16–A19.
37. Kublickiene K., Luksha L. Gender and the endothelium. *Pharmacol. Rep.*, 2008, vol. 60, no. 1, pp. 49–60.
38. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and cardiovascular risk in men. *Front. Horm. Res.*, 2014, vol. 43, pp. 1–20. doi: 10.1159/000360553. Epub. 2014. Jun. 10.
39. Muraleedharan V., Hugh Jones T. Testosterone and mortality. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2014, vol. 81, no. 4, pp. 477–487. doi: 10.1111/cen.12503. Epub. 2014. Jul. 7.
40. Cutini P.H., Campelo A.E., Agriello E., Sandoval M.J., Rauschemberger M.B., Massheimer V.L. The role of sex steroids on cellular events involved in vascular disease. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2012, vol. 132, no. 3–5, pp. 322–330. doi: 10.1016/j.jsmb.2012.08.001. Epub. 2012. Aug. 10.
41. Webb C.M., Collins P. Testosterone and coronary artery disease in men. *Maturitas*, 2010, vol. 67, no. 1, pp. 15–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.03.029. Epub 2010 May 5.
42. Channer K.S. Endogenous testosterone levels and cardiovascular disease in healthy men. *Heart*, 2011, vol. 97, no. 11, pp. 867–869. doi: 10.1136/hrt.2010.217414. Epub. 2011. Feb. 8.
43. Akishita M., Hashimoto M., Ohike Y. *Hypertension Research*, 2007, vol. 30, no. 11, pp. 1029–1034.
44. Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D., Kaufman J.M. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart*, 2011, vol. 97, no. 11, pp. 870–875. doi: 10.1136/hrt.2010.210757. Epub. 2010. Dec. 21.
45. Maggio M., Cattabiani C., Lauretani F., Mantovani M., Buttr V., De Vita F., Volpi R., Artoni A., Giallauria F., Zuliani G., Aloe R., Lippi G., Ceresini G., Cederholm T., Ceda G.P., Lind L. SHBG and endothelial function in older subjects. *Int. J. Cardiol.*, 2013, vol. 168, no. 3, pp. 2825–2830. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.083. Epub. 2013. Apr. 22.
46. Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., Fedorov Ye.L., Bondareva Z.G. *Ateroskleroz i dislipidemii – Atherosclerosis and dyslipidemia*, 2014, no. 1, pp. 17–22 (in Russian).
47. Martínez-Jabaloyas J.M., DE-SDT study group. Testosterone deficiency in patients with erectile dysfunction: when should a higher cardiovascular risk be considered? *J. Sex. Med.*, 2014, vol. 11, no. 8, pp. 2083–2091. doi: 10.1111/jsm.12596. Epub. 2014. Jun. 5.
48. Castela A., Vendeira P., Costa C. Testosterone, endothelial health, and erectile function. *ISRN Endocrinol.*, 2011, vol. 2011, 839149. doi: 10.5402/2011/839149. Epub. 2011. Sep. 6.
49. Corona G., Mannucci E., Forti G., Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int. J. Androl.*, 2009, vol. 32, no. 6, pp. 587–598. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x. Epub. 2009. Feb. 10.
50. Makhshida N., Shah J., Yan G., Fisch H., Shabsigh R. *Journal of Urology*, 2005, vol. 174, no. 3, pp. 827–834.
51. Komesaroff P.A., Sudhir S.K. Estrogens and human cardiovascular physiology. *Reprod. Fertil. Dev.*, 2001, vol. 13, pp. 261–272.
52. Campelo A.E., Cutini P.H., Massheimer V.L. Cellular actions of testosterone in vascular cells: mechanism independent of aromatization to estradiol. *Steroids*, 2012, vol. 77, no. 11, pp. 1033–1040. doi: 10.1016/j.steroids.2012.05.008. Epub. 2012. Jun. 20.
53. Villablanca A.C., Tetali S., Altman R., Ng K.F., Rutledge J.C. Testosterone-derived estradiol production by male endothelium is robust and dependent on p450 aromatase via estrogen receptor alpha. *Springerplus*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 214. Print 2013 Dec.
54. White R.E., Han G., Maunz M., Dimitropoulou C., El-Mowafy A.M., Barlow R.S., Catravas J.D. Endothelium-independent effect of estrogen on Ca(2+)-activated K(+)

- channels in human coronary artery smooth muscle cells. *Cardiovasc. Res.*, 2002, vol. 53, pp. 650–661.
55. Shearman A.M., Cooper J.A., Kotwinski P.J., Miller G.J., Humphries S.E., gene variation is associated with Ardlie K.G., Jordan B. Estrogen receptor α risk of myocardial infarction in more than seven thousand men from five cohorts. *Circ. Res.*, 2006, vol. 98, pp. 590–592.
 56. Shearman A.M., Cupples L.A., Demissie S., Peter I., Schmid C.H., Karas R.H., gene variation and Mendelsohn M.E. Association between estrogen receptor α cardiovascular disease. *JAMA*, 2003, vol. 290, pp. 2263–2270.
 57. Yildiz O., Seyrek M. Vasodilating mechanisms of testosterone. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2007, vol. 115, pp. 1–6.
 58. Yildiz O., Seyrek M., Gul H., Un I., Yildirim V., Ozal E., Uzun M.. Testosterone relaxes human internal mammary artery in vitro. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2005, vol. 45, pp. 580–585.
 59. Kang S.-M., Jang Y., Kim Ji.-Y., Chung N., Cho S.-Y., Chae J.S., Lee J.-Ho. Effect of oral administration of testosterone on brachial arterial vasoreactivity in men with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 2002, vol. 89, pp. 862–864.
 60. Bernini G., Versari D., Moretti A., Viridis A., Ghiadoni L., Bardini M. Vascular reactivity in congenital hypogonadal men before and after testosterone replacement therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, vol. 91, pp. 1691–1697.
 61. Webb C.M., Elkington A.G., Kraidly M.M., Keenan N., Pennell D.J., Collins P. Effects of oral testosterone treatment on myocardial perfusion and vascular function in men with low plasma testosterone and coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 2008, vol. 101, no. 5, pp. 618–624. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.09.114. Epub. 2007. Dec. 21.
 62. Ong P.J.L., Patrizi G., Chong W.C.F., Webb C.M., Hayward C.S., Collins P. Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 2000, vol. 85, pp. 269–272.
 63. Seftel A.D. Re: circulating endothelial cells as marker of endothelial damage in male hypogonadism. *J. Urol.*, 2013, vol. 189, no. 2, pp. 652–653. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.037. Epub. 2012. Dec. 20.
 64. Traish A.M., Galoosian A. Androgens modulate endothelial function and endothelial progenitor cells in erectile physiology. *Korean. J. Urol.*, 2013, vol. 54, no. 11, pp. 721–731. doi: 10.4111/kju.2013.54.11.721. Epub. 2013. Nov. 6.
 65. Liao W., Huang W., Guo Y., Xin M., Fu X. Testosterone promotes vascular endothelial cell migration via upregulation of ROCK-2/moesin cascade. *Mol. Biol. Rep.*, 2013, vol. 40, no. 12, pp. 6729–6735. doi: 10.1007/s11033-013-2788-8. Epub. 2013. Sep. 25.
 66. Lecce L., Lam Y.T., Lindsay L.A., Yuen S.C., Simpson P.J., Handelsman D.J., Ng M.K. Aging Impairs VEGF-Mediated, Androgen-Dependent Regulation of Angiogenesis. *Mol. Endocrinol.*, 2014, vol. 28, no. 9, pp. 1487–501. doi: 10.1210/me.2013-1405. Epub. 2014. Jul. 24.
 67. Liao C.H., Lin F.Y., Wu Y.N., Chiang H.S. Androgens inhibit tumor necrosis factor- α -induced cell adhesion and promote tube formation of human coronary artery endothelial cells. *Steroids*, 2012, vol. 77, no. 7, pp. 756–764. doi: 10.1016/j.steroids.2012.03.014. Epub. 2012. Apr. 3.
 68. Vorobiyov, S.V. *Clinical and economic features of the development of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus*. Rostov-on-Don, 2005. 66 p. (in Russian).

Khripun Irina A. (✉), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Gusova Zalina R., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Ibishev Halid S., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Sultanmuradova Asiat S., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Vorobiev Sergey V., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Kogan Michael I., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

✉ Khripun Irina A., Ph. +7-903-436-4744; e-mail: khripun.irina@gmail.com