

Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания: новый взгляд на старую проблему

С.И. Гамидов, В.В. Иремашвили

Российский государственный медицинский университет Росздрава. Москва, Россия

Erectile dysfunction and cardiovascular disease: old problem, new approaches

S.I. Gamidov, V.V. Iremashvili

Russian State Medical University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Большое количество экспериментальных и клинических данных, указывают на то, что артериогенная форма эректильной дисфункции (ЭД) является не поздним осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а ранним проявлением системной сосудистой патологии. Важным механизмом, объединяющим ЭД и ССЗ, служит эндотелиальная дисфункция, поражающая различные сосудистые системы и в т.ч. эндотелий кавернозных тел. Последнее снижает синтез и/или биодоступность оксида азота, являющегося основным медиатором эрекции. Системный характер сосудистого поражения у больных артериогенной ЭД подтверждается наличием у них признаков эндотелиальной дисфункции крупных артериальных сосудов и объясняет повышенную вероятность наличия скрытой ишемической болезни сердца. Это подчеркивает важность активного раннего выявления ЭД не только врачами-урологами, но также кардиологами и терапевтами, для которых наличие у больного ЭД должно свидетельствовать о необходимости более тщательного обследования и раннего начала лечения.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелий, эндотелиальная дисфункция

More and more experimental and clinical data confirm that typically, arteriogenic form of erectile dysfunction (ED) is not a late complication of cardiovascular disease (CVD), but an early manifestation of systemic vascular pathology. One important mechanism, common for both ED and CVD, is endothelial dysfunction, affecting various vascular basins, including penis corpus cavernosus. The latter effect results in decreased synthesis and/or bioavailability of NO – the main erection mediator. Systemic character of vascular pathology in arteriogenic ED patients is confirmed by associated large artery endothelial dysfunction, and explains previously demonstrated increased risk of latent coronary heart disease in ED males. This emphasizes the importance of aggressive early ED diagnostics not only by urologists, but also cardiologists and therapists. ED presence points to the need for more detailed examination and early intervention.

Key words: Erectile dysfunction, cardiovascular disease, endothelium, endothelial dysfunction.

В 1992г согласительный комитет Национального Института Здоровья США определил эректильную дисфункцию (ЭД) как неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для успешной сексуальной функции [1]. До этого ЭД включали в общий термин «импотенция», к которому относили и другие нарушения мужской сексуальной функции – нарушения оргазма и эякуляции.

Несмотря на то, что это заболевание известно с глубокой древности, лишь в XX веке его стали изучать с научных позиций [2]. Длительное время ЭД

рассматривали как психогенное расстройство, однако на сегодняшний день роль органических причин в возникновении ЭД у большинства мужчин в возрасте > 40 лет не вызывает сомнения. Проведенные работы показывают, что среди органических причин ЭД чаще всего встречается патология кровоснабжения кавернозных тел [3]. Эту форму ЭД называют артериогенной.

Важность нарушений кровоснабжения кавернозных тел в генезе ЭД подтверждается данными эпидемиологических исследований. Риск разви-

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 777-30-28
e-mail: efax@rambler.ru

тия ЭД возрастает у мужчин, страдающих сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией (ДЛП), ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни и курящих [4-8]. Все перечисленные нарушения в настоящее время объединяются понятием «сосудистые факторы риска» (ФР), что связано с их ключевой ролью в патогенезе таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) и атеросклеротическое поражение периферических артерий. Наличие общих ФР не только объясняет высокую распространенность ЭД у больных ССЗ, достигающую 65% при ИБС [9], 86% у больных ЦВБ и 87% — при периферическом атеросклерозе [10,11], но также указывает на то, что артериогенная ЭД может рассматриваться в качестве проявления поражения сосудистой системы [12].

Длительное время было принято рассматривать ЭД в качестве позднего, вторичного осложнения системной сосудистой патологии, однако постепенно стали накапливаться факты, которые невозможно было объяснить только с этих позиций. У значительной части пациентов с ИБС развитие ЭД значительно опережает во времени появление симптомов ИБС. При обследовании 300 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) обнаружено, что ЭД предшествовала появлению признаков ИБС у 67% пациентов со средней длительностью этого интервала > 3 лет [13]. Следует отметить, что инфаркт миокарда (ИМ) во многих случаях является ранним проявлением ИБС и развивается при умеренном сужении просвета коронарных сосудов атеросклеротическими бляшками [14]. Таким образом, у значительной части пациентов клинически значимые нарушения кровоснабжения кавернозных тел возникают раньше, чем аналогичные нарушения кровоснабжения миокарда. Если полагать, что артериогенная ЭД является следствием атеросклеротического поражения внутренних половых и кавернозных артерий, то у таких пациентов выраженный атеросклероз этих небольших по диаметру сосудов должен был иметь место при отсутствии значимого сужения крупных коронарных артерий (КА). Однако это противоречит хорошо известным биологическим особенностям атеросклероза, который раньше и в большей степени поражает более крупные сосуды [15].

Другим обстоятельством, заставляющим сомневаться в органическом характере нарушений притока артериальной крови к кавернозным телам, является потенциальная обратимость подобных нарушений при медикаментозной терапии. В настоящее время известно, что эффективность лечения артериогенной ЭД при назначении ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, а также вазоактивных препаратов для интракавернозного введения > 70% [16,17]. Столь высокая эффективность медикаментозного лечения, которое частично или полностью

восстанавливает эректильную функцию (ЭФ), по крайней мере, на период действия препаратов, не согласуется с примерами терапии атеросклеротического поражения других артерий. Применяемые в лечении ИБС медикаментозные препараты не позволяют полностью восстанавливать функциональную способность сердечной мышцы, а напротив, снижают нагрузку на нее, таким образом оказывая антиангинальное действие.

Не согласуются с теорией атеросклеротического поражения как причины развития всех случаев артериогенной ЭД результаты последних исследований, показавших возможность восстановления эрекции у части больных после устранения ФР. Изучили влияние на ЭФ прекращения курения [18]. У пациентов с ЭД через год после отказа от курения отмечено улучшение ЭФ более чем в 25% случаев, в то время как среди больных того же возраста, продолжавших курить, улучшение ЭФ отсутствовало. Отмечено улучшение ЭФ примерно у одной трети мужчин, страдавших ожирением, через 2 года после снижения веса и увеличения физической активности [19]. Существуют данные о возможности восстановления нарушенной ЭФ после коррекции ДЛП [20].

Все это позволило по-новому взглянуть на природу артериогенной ЭД, предположив, что во многих случаях она является следствием, не органического, а функционального поражения артериальных сосудов, а именно эндотелиальной дисфункции. Последняя является важнейшим звеном в развитии атеросклероза, а, следовательно, и большинства ССЗ [3,21,22].

В настоящее время известно, что эндотелий, выстилающий просвет всех кровеносных сосудов, представляет собой не только барьер между кровью и тканями, обеспечивая транспорт веществ между ними, но он также обладает способностью реагировать на механические, прежде всего гемодинамические, воздействия и химические субстанции, содержащиеся в крови, выделяя многочисленные ауто- и паракринные вещества, баланс между которыми определяет анатомо-функциональное состояние сосудов [23]. При эндотелиальной дисфункции происходит нарушение этого баланса, следствием чего являются патологическая вазоконстрикция, адгезия к эндотелиальным клеткам лейкоцитов и тромбоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) и гиперкоагуляция, служащие компонентами патогенеза атеросклеротического поражения [24,25].

Эндотелий рассматривается в качестве основной точки приложения всех перечисленных выше сердечно-сосудистых ФР, что подтверждается развитием эндотелиальной дисфункции у больных с подобными нарушениями. Данные экспериментальных исследований показывают, что признаки расстройства функции эндотелия возникают уже через несколько часов после моделирования метаболических нарушений — гиперхолестеринемии

(ГХС), гипергликемии и гипергомоцистеинемии, у здоровых людей [26–28]. Предполагают, что старение и влияние повышенного артериального давления (АД) в сочетании с такими факторами, как СД, ГХС, курение и ожирение, ускоряют гибель эндотелиальных клеток, приводят к неполноценной их регенерации и потере эндотелием своих протективных свойств [29].

Основным веществом, выделяемым эндотелием, считается оксид азота (NO), который, являясь важнейшим естественным вазодилататором, одновременно снижает адгезию форменных элементов крови к сосудистой стенке, угнетает пролиферацию ГМК сосудов и препятствует выделению тканевых факторов, повышающих вероятность тромбообразования [30,31], т.е. участвует в осуществлении эндотелием практически всех его защитных функций. Синтез NO происходит во всех эндотелиальных клетках из L-аргинина в результате действия фермента эндотелиальная NO-синтаза (eNOC, NOC3). Выделяясь из эндотелия, NO диффундирует в подлежащие ГМК и стимулирует фермент растворимая гуанилатциклаза (pGC), в результате действия которой гуанозин трифосфат (ГТФ) превращается в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), что ведет к значительному повышению внутриклеточной концентрации последнего и последующему расслаблению ГМК [32,33]. Действие цГМФ осуществляется в основном за счет цГМФ-зависимой киназы I (цГКИ, PKG), которая снижает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} путем угнетения активности кальциевых каналов и открытия Ca^{2+} -зависимых K^{+} -каналов, приводя к гиперполяризации ГМК. Опосредованное через NO и цГМФ расслабление ГМК приводит к вазодилатации в различных сосудистых руслах. Действие цГМФ прерывается в результате гидролиза связи 3'5' при действии ферментов семейства фосфодиэстераз (ФДЭ), преимущественно 1,3 и 5 типов [34].

Аналогичный механизм способствует расслаблению гладкомышечной ткани артерий и трабекул кавернозных тел с последующим усилением артериального притока и развитием эрекции. Следует отметить, что источником NO в кавернозной ткани являются не только эндотелиальные клетки, но и нехолинергические неадренергические нервные окончания, в которых этот медиатор синтезируется в результате действия фермента нейрональная NOC (nNOC). Выделяемый нервными окончаниями в результате их активации NO «запускает» эрекцию, а в дальнейшем в результате механического воздействия возросшего тока крови на стенки кавернозных артерий и синусов кавернозных тел полового члена, происходит активация eNOC, что в свою очередь приводит к продолжительному синтезу NO с развитием максимальной эрекции [35]. Гидролиз цГМФ в ГМК кавернозных тел осуществляется преимущественно ФДЭ 5 типа [36].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция, в виде нарушения синтеза и биодоступности NO, является системным процессом, поражая и эндотелий кавернозных тел, что служит непосредственной причиной развития ЭД.

Механизмы развития эндотелиальной дисфункции разнообразны и к настоящему времени достаточно хорошо изучены. Выделяют: изменения экспрессии или структуры eNOC; нарушения функции eNOC; повышенное разрушение NO; снижение чувствительности к NO [37].

Доказано значение практически всех перечисленных механизмов в патогенезе ЭД. Расстройства функции eNOC, связанные с недостатком L-аргинина или воздействием эндогенных ингибиторов N-монометиларгинина и асимметричного диметиларгинина (ADMA), выявлены в экспериментальных исследованиях патогенеза ЭД при ГХС, СД и старении [21]. Подтверждением важной роли эндотелиальной дисфункции, вызванной изменением функции eNOC, в развитии эректильных нарушений является устранение последних в результате генной терапии с применением генов eNOC [38].

Хорошо изучено значение снижения биодоступности NO в результате его разрушения свободнорадикальными молекулами кислорода в патогенезе как эндотелиальной дисфункции, так и ЭД. Показано, что искусственное повышение содержания супероксидного аниона сопровождается нарушением ацетилхолин-опосредованного расслабления кавернозных тел полового члена крыс [39]. У кроликов с ГХС также выявлены нарушения эндотелий-зависимого расслабления гладкомышечной ткани кавернозных тел на фоне резкого повышения содержания супероксидных радикалов [40]. Аналогичные результаты были получены при изучении образцов кавернозной ткани, взятых у крыс больных СД [41], а также у пожилых животных [42].

Снижение чувствительности к NO, по-видимому, не имеет большого значения в развитии, как эндотелиальной дисфункции, так и эректильных нарушений [21].

Таким образом, общность механизмов развития эндотелиальной дисфункции и ЭД подтверждает существование между ними патогенетической связи.

Наиболее широко применяемые в настоящее время методы диагностики эндотелиальной дисфункции основаны на регистрации изменений диаметра артерий в ответ на воздействие химических факторов или механическое растяжение [43]. Впервые состояние эндотелиальной функции *in vivo* оценили в 1986г, когда было продемонстрировано, что в то время как у здоровых людей на фоне инфузии ацетилхолина в КА во время выполнения коронароангиографии (КАГ) имеет место их расширение, у пациентов с атеросклерозом и/или сосудистыми ФР отмечаются менее выраженная дилатация и парадоксальная вазоконстрикция [44]. Развитие вазокон-

трикции объясняли воздействием ацетилхолина не на эндотелиальные клетки, что имеет место в норме, а непосредственно на гладкомышечную ткань. Хотя данная методика оценивает сосуды, патология которых имеет наибольшее клиническое значение, ее применение ограничено инвазивностью, технической сложностью и высокой стоимостью. В дальнейшем было показано, что исследование можно выполнять, используя плечевые артерии (ПА), фиксируя изменения их диаметра с применением ультразвукового исследования (УЗИ) [43]. Этот метод технически более прост и менее инвазивный по сравнению с описанным выше, но также требует интраартериального введения ацетилхолина.

Широкое распространение получила диагностика эндотелиальной дисфункции после разработки неинвазивного метода оценки постокклюзионного изменения диаметра ПА с применением УЗИ [45]. Временная окклюзия достигается наложением на плечо манжеты, давление в которой превышает систолическое. Устранение компрессии приводит к развитию реактивной гиперемии, вызванной расширением мелких сосудов в ишемизированных тканях. Усиленный кровоток оказывает механическое воздействие на стенку артерии, которое активирует ионные каналы эндотелиальных клеток [46] и способствует накоплению в них ионов Ca^{2+} , активирующих эNOC. Это приводит к синтезу и выделению NO, оказывающего вазодилатирующее действие на сосудистую стенку. Степень подобного эндотелий-зависимого расширения сосуда отражает функциональное состояние его эндотелия, а, точнее, способность синтезировать и выделять NO [47]. Ценность теста подтверждается тем, что описанный механизм является основным в физиологических условиях [48].

Выполнение исследования возможно и на уровне других периферических артерий, включая бедренные, лучевые и подколенные [43]. Причиной широкого распространения метода УЗИ постокклюзионных изменений диаметра периферических сосудов, помимо его технической простоты и неинвазивности, стало то, что эндотелиальная дисфункция не ограничивается КА, а является системным нарушением, поражающим все сосудистые русла [48]. Это находит подтверждение в результатах исследований, показавших существование корреляции между постокклюзионными изменениями диаметра ПА и изменениями диаметра КА при введении в них ацетилхолина и аденозинтрифосфата (АТФ) [49,50].

О клинической важности эндотелиальной дисфункции свидетельствуют результаты исследований, продемонстрировавших более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, АГ, периферическим атеросклерозом и признаками эндотелиальной дисфункции по сравнению с больными, страдавшими теми же заболеваниями, но у которых функциональная способность эндотелия

была сохранена [51-53]. Эти данные подтверждают результаты экспериментальных работ и свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция имеет не только научное, но и большое практическое значение для диагностики и лечения, что особенно важно, для профилактики ССЗ. Это подчеркивает необходимость изучения взаимосвязи между нарушениями эрекции и эндотелиальной дисфункцией.

Несмотря на существование убедительных экспериментальных данных, связывающих эндотелиальную дисфункцию и ЭД, клиническая сторона этой проблемы к настоящему времени малоизученна.

В этом вопросе целесообразно выделить два аспекта. Во-первых, оценка функции эндотелия кавернозных артерий может быть применена с целью определения патогенетической формы ЭД, а точнее в дифференциации артериогенной ЭД от других форм. С другой стороны, исследование состояния эндотелиальной функции крупных артерий у больных ЭД может стать подтверждением, или опровержением, изложенных выше предположений о значении ЭД в качестве проявления системной сосудистой патологии.

Первый аспект был исследован впервые предложенным методом оценки состояния эндотелиальной функции кавернозных артерий и изучившим результаты его использования у пациентов с разными формами ЭД и здоровых мужчин [54]. Суть методики аналогична упоминавшимся выше исследованиям других артерий и заключается в достижении временной окклюзии кавернозных артерий путем сдавливания кавернозных тел манжетой. УЗИ для оценки диаметра кавернозных артерий до и после 5 минут окклюзии выполняли в области основания полового члена, проксимальней расположения манжеты. Проанализированы результаты исследования у 95 пациентов с ЭД, среди которых 22 составили контрольную группу, а среди остальных 26 имели ЭД психогенного и 47 — органического генеза; предложено пороговое значение степени увеличения диаметра кавернозных артерий после окклюзии для отличия органической и психогенной ЭД, оно составило 35%. Таким образом, по данным этого исследования, увеличение диаметра артерий после окклюзии > 35% характерно для пациентов с психогенной ЭД, а меньшие значения отмечаются при органической ЭД. Для расчетов использовали значения диаметра одной из кавернозных артерий [54].

Изучали состояние эндотелиальной функции ПА у 30 пациентов с артериогенной ЭД, подтвержденной данными фармакодоплерографии (ФДГ), и 27 здоровых мужчин [55]. Эндотелиальная функция оценивалась с помощью метода УЗИ постокклюзионных изменений диаметра ПА. Анализ полученных результатов показал, что у пациентов с ЭД состояние эндотелиальной функции ПА было хуже, чем у мужчин того же возраста с нормальной ЭФ. Следует отметить, что распространенность сосудис-

тых ФР в обеих группах не различалась, что подчеркивает самостоятельную роль артериогенной ЭД в качестве признака худшего состояния эндотелиальной функции.

В нескольких работах было обнаружено, что пациенты с артериогенной ЭД, даже в том случае если они не страдают стенокардией и не перенесли ИМ, имеют высокую, в среднем ~ 20%, вероятность появления признаков ишемии миокарда при нагрузочных пробах [56,57]. Проведенные электрокардиография, КАГ и нагрузочные пробы выявили ИБС у 14 из 58 пациентов с артериогенной ЭД, что составило 24%, причем у 8 из них диагноз был установлен впервые. Это позволило сделать вывод, что больные с артериогенной ЭД имеют высокую вероятность ИБС и нуждаются в проведении нагрузочных проб до начала лечения ЭД [56]. Патолофизиологическим основанием для существования подобной взаимосвязи может быть системная эндотелиальная дисфункция, которая у части пациентов уже привела к значимому атеросклеротическому поражению КА. Изложенное

выше помогает по-новому оценить прогностическое значение ЭД в качестве признака скрытой ИБС.

Таким образом, в настоящее время накоплено большое число экспериментальных и клинических данных, указывающих на то, что звеном, связывающим ССЗ и артериогенную ЭД, является эндотелиальная дисфункция. Оценка эндотелиальной функции у пациентов с ЭД — перспективный метод диагностики артериогенной ЭД, что подтверждает роль нарушений функции эндотелия в ее генезе. Результаты проведенных исследований показывают, что у больных артериогенной ЭД имеют место признаки системной эндотелиальной дисфункции, являющейся важным патогенетическим элементом разных ССЗ и имеющей неблагоприятное прогностическое значение. Это подчеркивает важность активного раннего выявления ЭД не только врачами-урологами, но также кардиологами и терапевтами, для которых наличие у больного ЭД должно свидетельствовать о необходимости более тщательного обследования и раннего начала лечения.

Литература

1. NIH Consensus development conference statement. NIH consensus development panel on impotence. Int J Impot Res 1993; 4: 181-284.
2. Shah J. Erectile dysfunction through the ages. BJU Int 2002; 90: 433-41.
3. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart 2003; 89: 251-4.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61.
5. Braun M, Wassner G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey". Int J Impot Res 2000; 12(6): 305-11.
6. Parazzini F, Menchini FF, Bortolotti A, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. Eur Urol 2000; 37: 43-9.
7. Chew KK, Earle CM, Stuckey BGA, et al. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. Int J Impot Res 2000; 12: 41-5.
8. Roumeguere T, Wespes E, Carpentier Y, et al. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. Eur Urol 2003; 44: 355-9.
9. Wabrek AJ, Burchell C. Male sexual dysfunction associated with coronary artery disease. Arch Sexual Behavior 1980; 9: 69-75.
10. Agarwal A, Jain DC. Male sexual dysfunction after stroke. J Ass Physicians India 1989; 37: 505-8.
11. Virag R, Bouilly P. Is impotence an arterial disease? A study of arterial risk factors in 440 impotence men. Lancet 1985; 322: 181-4.
12. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? Eur Urol 2003; 44: 352-4.
13. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol 2003; 44: 360-5.
14. Little WC, Constantinescu M, Applegate RS, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? Circulation 1988; 78: 1157-66.
15. Duff GL, McMillan GC. Pathology of atherosclerosis. Am J Med 1951; 11: 92-108.
16. Lea AP, Bryson HM, Balfour JA. Intracavernous alprostadil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in erectile dysfunction. Drugs Aging 1996; 8: 56-74.
17. Montorsi F, Salonia A, Deho F, et al. Pharmacological management of erectile dysfunction. BJU Int 2003; 91: 446-54.
18. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, et al. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping? a prospective study. BJU Int 2004; 94: 1310-3.
19. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(24): 2978-84.
20. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: A clinical observation. J Urol 2004; 172: 255-8.
21. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, et al. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. J Androl 2003; 24(6) Suppl: S17-37.
22. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. Тер архив 1997; 6: 75-8.
23. Vane J, Anggard E, Botting R. Regulatory function of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; 323: 27-36.
24. Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. Clin Chem 1998; 44: 1799-808.
25. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease. N Engl J Med 1992; 326: 242-50.
26. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. Circulation 1999; 100: 1161-8.

27. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA* 1997; 278: 1682-6.
28. Williams SB, Goldfine AB, Timini FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-701.
29. Vanhoutte PM. Endothelial Control of Vasomotor Function. *Circ J* 2003; 67: 572-5.
30. De Graaf JC, Banga JD, Moncada S, et al. Nitric oxide inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation* 1992; 85: 2284-90.
31. Tomita H, Egashira K, Kubo-Inoue M, et al. Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1456-64.
32. Burnett AL, Lowenstein CJ, Breidt DS, et al. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1991; 257: 401-3.
33. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, et al. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3,5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci* 1977; 74: 3203-7.
34. Rybalkin SD, Yan C, Bornfeldt KE, et al. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ Res* 2003; 93: 280-91.
35. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 4061-8.
36. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236.
37. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; 100: 2153-7.
38. Bivalacqua TJ, Hellstrom WJ. Potential application of gene therapy for the treatment of erectile dysfunction. *J Androl* 2001; 22: 183-90.
39. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JE. Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human haemoglobin. *BJU Int* 2000; 85: 735-41.
40. Kim SC, Kim IK, Seo KK, et al. Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol Res* 1997; 25: 341-6.
41. Ryu JK, Kim DY, Lee T, et al. The role of free radical in the pathogenesis of impotence in streptozotocin-induced diabetic rats. *Yonsei Med J* 2003; 44: 236-41.
42. Ferrini M, Magee TR, Vernet D, et al. Aging-related expression of inducible nitric oxide synthase and markers of tissue damage in the rat penis. *Biol Reprod* 2001; 64: 974-82.
43. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing. Ready for prime time? *Circulation* 2003; 107: 3243-7.
44. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
45. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
46. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-9.
47. Cooke JP, Rossitch E, Andon N, et al. Flow activates an endothelium potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88: 1663-7.
48. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *JACC* 1997; 30: 325-33.
49. Anderson T, Uehata A, Gerhard M, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *JACC* 1995; 26: 1235-41.
50. Gaeta G, De Michele M, Guomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 840-6.
51. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Long-term prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery in patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207-10.
52. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
53. Gokce N, Keaney J, Hunter L, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002; 105: 1567-72.
54. Virag R. Flow-dependent dilatation of the cavernous artery. A potential test of penile NO content. *J Mal Vasc* 2002; 27(4): 214-7.
55. Kaiser DR, Billups K, Mason C, et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *JACC* 2004; 43: 179-84.
56. Kawanishi Y, Lee KS, Kimura K, et al. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients. *Int J Impot Res* 2001; 13: 100-5.
57. Kim SW, Paick JS, Park DW, et al. Potential predictors of asymptomatic ischemic heart disease in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Urology* 2001; 58: 441-5.

Поступила 16/05-2006