

ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов	4
Список сокращений и условных обозначений.....	5
Глава 1. Эректильная дисфункция: эпидемиология и патофизиологические аспекты.....	7
Глава 2. Алгоритм диагностики эректильной дисфункции	25
Глава 3. Спонтанные ночные эрекции	33
Глава 4. Мониторинг ночных пенильных тумесценций: история вопроса.....	45
Глава 5. Мониторинг ночных пенильных тумесценций с использованием аппаратного комплекса «Андроскан "МИТ"».....	61
Глава 6. Критерии оценки качества эрекции при мониторинге ночных пенильных тумесценций	72
Глава 7. Программное обеспечение для автоматической оценки качества эрекции на основании мониторинга ночных пенильных тумесценций	88
Глава 8. Согласованность результатов мониторинга ночных пенильных тумесценций и опросника для оценки качества эрекции	100
Глава 9. Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания: общие принципы и механизмы взаимосвязи.....	110
Глава 10. Мониторинг ночных пенильных тумесценций и состояние сердечно-сосудистой системы	124
Глава 11. Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые препараты	152
Глава 12. Алгоритм лечения эректильной дисфункции с учетом соматического статуса.....	165

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Камалов Армаис Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом урологии и андрологии Университетской клиники, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Чалый Михаил Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела урологии и андрологии Университетской клиники Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Стригунов Андрей Алексеевич — кандидат медицинских наук, врач-уролог, научный сотрудник отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Орлова Яна Артуровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний Университетской клиники, заведующая кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Нестерова Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач-уролог, старший научный сотрудник отдела урологии и андрологии Университетской клиники, старший преподаватель кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Раевский Кирилл Павлович — врач-кардиолог отделения специализированной помощи поликлиники Университетской клиники, аспирант кафедры терапии факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Глава 1. Эректильная дисфункция: эпидемиология и патофизиологические аспекты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В соответствии с определением клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации, эректильная дисфункция (ЭД) представляет собой постоянную неспособность достижения и поддержания эрекции, достаточной для проведения успешного полового акта. ЭД классифицируется по принципу ведущего причинного фактора, способствующего ее возникновению [1]. В обобщенном варианте ЭД подразделяется на психогенную, органическую и смешанную.

Психогенная ЭД кодируется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра как F52.2 — недостаточность генитальной реакции, не связанная с органическими факторами. Психогенные факторы, связанные с психогенной формой ЭД, подразделяются на генерализованные (например, недостаток сексуального возбуждения, фобические неврозы и др.) и ситуационные (особенности партнера, чувство вины и др.). Психогенная форма ЭД, как правило, возникает внезапно и характеризуется наличием у пациента нормальных утренних эрекции. Снижение качества эрекции может возникать при определенных обстоятельствах. Как правило, у пациентов присутствуют проблемы в сексуальном анамнезе и в отношениях с партнером [1].

Органическая ЭД кодируется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра как N48.4 — импотенция органического происхождения. Органическая ЭД чаще всего возникает постепенно и характеризуется нарушением или отсутствием утренних эрекции при нормальном либидо и нормальном сексуальном анамнезе. Органическая форма ЭД подразделяется на васкулогенную, нейрогенную, анатомическую, гормональную, лекарственно-индуцированную, ятрогенную и смешанную [1]. Причины, ассоциированные с различными видами органической ЭД, представлены на **рис. 1.1**.



Рис. 1.1. Классификация эректильной дисфункции в зависимости от причины возникновения

Васкулогенная, или сосудистая, ЭД подразделяется на артериогенную, веногенную и смешанную. Веногенная ЭД связана с несостоятельностью адекватного вено-окклюзивного механизма [2]. Вено-окклюзивная дисфункция может быть результатом следующих патофизиологических процессов:

- наличие крупных венозных каналов, обеспечивающих дренаж кавернозных тел;
- дегенеративные изменения или травматическое повреждение белочной оболочки, приводящей к неадекватной компрессии вен;
- структурные изменения фиброэластических компонентов соединительной ткани между синусоидами, изменения эндотелия и гладких мышц кавернозных сосудов;
- недостаточное расслабление кавернозных гладкомышечных клеток, приводящее к неадекватной компрессии вен (может быть на фоне повышенной активности адренергических нервных окончаний или на фоне неадекватного высвобождения нейротрансмиттеров);
- сформированные венозные шунты как результат хирургической коррекции приапизма.

Артериогенная ЭД связана с атеросклеротическим поражением сосудов (подавляющее большинство случаев) или травматической окклюзией артерий, приводя к снижению артериального притока к синусоидам пещеристых тел. При артериогенной ЭД эрекция наступает медленнее и, как правило, при меньшей ригидности полового члена [2].

Следует отметить, что многие причины, ассоциированные с развитием органической ЭД, являются смешанными. Так, например, метаболический синдром, наряду с сахарным диабетом, хоть и относится к васкулогенным причинам ЭД, также вносит дополнительный вклад в ухудшение функций эрекции за счет нарушения иннервации полового члена, изменений гормонального профиля пациентов, а также назначения специфической терапии по поводу данных состояний. Аналогичная ситуация и с операциями на органах малого таза, в частности, с радикальной простатэктомией, которая хоть и относится к ятрогенным причинам возникновения ЭД, эрекция в таком случае отсутствует из-за повреждения сосудисто-нервных пучков, идущих к половому члену.

Дополнительно следует отметить, что ЭД чаще всего затрагивает не только физическое, но и психическое здоровье мужчин, приводя к различным социальным нарушениям, тем самым ухудшая уже имеющиеся психологические проблемы и значительно снижая качество жизни. В связи с этим ЭД может носить смешанный характер, когда у одного и того же пациента встречается комбинация органических и психогенных факторов. Психогенные формы ЭД встречаются примерно в 40% случаев, орга-

нические формы — примерно в 30% случаев, смешанные — в 25% случаев, и в 5% случаев ЭД имеет неясный генез [1].

Помимо классификации по причине, ЭД классифицируется по степени тяжести. Степень тяжести ЭД чаще всего выставляется на основании результатов стандартизированных опросников [1], наиболее часто используемым из которых является Международный индекс эректильной дисфункции, состоящий из 15 вопросов (МИЭФ-15), или Международный индекс эректильной дисфункции, состоящий из 5 вопросов, сокращенная версия (МИЭФ-5) (подробное описание дано в главе 2).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

С каждым годом процент мужчин, страдающих ЭД, растет, что связывают, в первую очередь, с возрастающей продолжительностью жизни населения [3]. Известно, что риск возникновения ЭД увеличивается с возрастом, что было показано в ходе Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин. Согласно последнему, ЭД была выявлена приблизительно у 50% пациентов в возрасте 50 лет, у 60% — в возрасте 60 лет и у 70% — в возрасте 70 лет [4]. По данным Европейской Ассоциации урологов, примерно 52% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет страдают от проблем, связанных с нарушением эрекции [5].

По данным отечественного эпидемиологического исследования по распространенности ЭД, среди мужчин в возрасте 25–70 лет ЭД встречается у 89,9% пациентов: у 10,1% опрошенных мужчин отсутствуют признаки ЭД, в то время как легкая степень ЭД отмечена у 71,3%, средняя — у 6,6% и тяжелая — у 12%. Почти 70% мужчин, полностью прекративших половую жизнь, сделали это из-за ЭД. При оценке распределения вредных привычек и сопутствующих заболеваний у пациентов с ЭД отмечалось, что 63% из них принимают спиртные напитки, 47% — курят, у 32% присутствует артериальная гипертензия (АГ), у 26% — хронический стресс, у 21% — немотивированная усталость [3].

Факторы риска ЭД тесно связаны с причинами возникновения ЭД и подробно расписаны на **рис. 1.1**. Одним из важнейших факторов риска ЭД, напрямую связанным практически со всеми формами органической ЭД, является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий представляет собой тонкий слой клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, образующих «проницаемый барьер» между циркулирующей кровью и стенкой сосуда. При этом эндотелий является не просто пассивным барьером для циркулирующей крови, но и факто-

ром регуляции тонуса сосудов и, следовательно, кровотока, что впервые было показано более 40 лет назад [6]. В ответ на гуморальные, нервные и механические стимулы сосудистый эндотелий высвобождает множество медиаторов, которые влияют на тонус гладких мышц сосудистой стенки. Аналогичным образом, кавернозный эндотелий играет фундаментальную роль в регулировании тонуса кавернозных гладких мышц [7], а также имеет решающее значение в ряде других ключевых биологических процессов: обеспечивает регуляцию воспаления, регуляцию агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, ингибирование миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, а также действует в качестве барьера для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), участвуя в формировании атеросклеротической бляшки [8].

Нарушение работы эндотелия часто возникает в результате нарушения его целостности, влияет тем самым на его способность реагировать на управляющие сигналы. Данное состояние было названо «эндотелиальная дисфункция» [9]. Этот термин относится к нескольким патологическим состояниям, включающим сужение сосудов, изменение антикоагулянтной и противовоспалительной активности, нарушение модуляции роста сосудов, ремоделирования сосудов, изменения отложения липидов [10, 11]. Однако эндотелиальная дисфункция чаще всего относится к снижению эндотелий-зависимого расслабления гладкой мускулатуры в результате снижения выработки оксида азота (NO) в сосудах. Примерами состояний, связанных с эндотелиальной дисфункцией, являются АГ, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, курение и ожирение. Васкулогенная эректильная дисфункция также является состоянием, обусловленным эндотелиальной дисфункцией, и чаще всего является одним из первых ее симптомов, особенно у молодых мужчин [12, 13].

На основании вышесказанного становится понятно, что дисбаланс факторов, приводящих к сосудистому неблагополучию, ведет к нарушению функции эндотелиальных клеток системного характера с дальнейшим развитием васкулогенной ЭД и сердечно-сосудистых проблем [14]. По данным исследования На-Wook Park и соавт. (2019), 96,7% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют ЭД. При этом у части обследуемых ЭД присутствовала даже в случае интактных пудендалных сосудов. Это свидетельствует о том, что прогрессирование ЭД связано не с механической обструкцией сосудистого русла, а в первую очередь с повреждением эндотелия [15]. По данным работы Peyton C. и соавт. (2016), эндотелиальная дисфункция встречается у 55% с ЭД, что почти в 2 раза превышает данный показатель в группе пациентов с нормальной эректильной функцией [16]. Таким образом, отсутствие адекватной вазодилатации пенильных артерий и неадекватный приток крови в каверноз-

ные тела возможно рассматривать в качестве основного звена в развитии васкулогенной ЭД.

Одним из важнейших факторов, приводящих к развитию ЭД, является дислипидемия. При изучении функциональных показателей эндотелиальных клеток кавернозных тел в ответ на повышенную концентрацию ЛПНП было обнаружено зависимое от длительности гиперлипидемии снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), а плазменный уровень ее эндогенного ингибитора, асимметричного диметиларгинина, был повышен [17]. Помимо этого, дислипидемия ассоциирована со снижением экспрессии генов, ответственных за межклеточные контакты эндотелиальных клеток в сосудах кавернозных тел [18]. Более 50% пациентов с ЭД могут иметь ассоциированную с гиперлипидемией инсулинорезистентность [19], которая вызывает нарушение высвобождения NO из эндотелиальных клеток пенильных артерий, приводя тем самым к эндотелиальной дисфункции с последующим развитием ЭД [20].

Описанные выше факторы являются наиболее частыми и общепризнанными состояниями, напрямую ассоциированными с развитием ЭД. При этом исследователями обсуждается большое количество дополнительных факторов риска нарушений эрекции, среди которых изменения микробиома организма [21], перенесенная коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) [22], различные генетические факторы (ассоциированные с ЭД гены) [23–25]. По данным последнего крупного исследования Juan Lian и соавт. (2025), у серопозитивных к вирусу гепатита А пациентов ЭД отмечалась почти в 2 раза чаще, чему у серонегативных пациентов независимо от клинических параметров и особенностей образа жизни. Аналогичная взаимосвязь отмечалась и для цитомегаловируса, наличие IgG к которым было ассоциировано с повышением вероятности ЭД почти в 1,5 раза [21].

Все больше исследований подтверждают, что пандемия новой коронавирусной инфекции также затронула сексуальное здоровье мужчин [26–29]. Еще в 2021 г. было обнаружено, что второй коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-Cov-2) может проникать в периваскулярную эректильную ткань. При иммуногистохимическом окрашивании ткани полового члена, полученного при фаллопротезировании по поводу тяжелой формы ЭД, на eNOS было показано, что у пациентов, перенесших COVID-19, экспрессия eNOS практически отсутствовала. У пациентов, не болевших новой коронавирусной инфекцией, окраска была более интенсивной. Таким образом, полученные различия показали, что вирус имеет возможность изменять нормальную функцию эндотелия, приводя таким образом к эндотелиальной дисфункции, однако данные выводы требовали дополнительного подтверждения и изучения [30].

В более поздних работах отмечалось, что тяжесть ЭД после перенесенного COVID-19 была напрямую ассоциирована с тяжестью новой корона-вирусной инфекции [26].

НОРМАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЭРЕКЦИИ

Несмотря на высокую распространенность ЭД, знания об этом заболевании оставались ограниченными вплоть до 1970-х годов. С тех пор достижения в области молекулярной биологии значительно улучшили понимание физиологии полового члена и патофизиологии, лежащей в основе развития ЭД [31].

Анатомически половой член состоит из 3 тел: парного пещеристого (*corpus cavernosus penis*) и непарного спонгиозного (*corpus spongiosum penis*) (рис. 1.2). Кавернозные тела представляют собой два цилиндрических тела с заостренными концами, из которых задние расходятся и образуют ножки полового члена, фиксирующиеся к нижним ветвям лобковых костей. Эти два тела покрыты единой белочной оболочкой, которая в промежутке между ними формирует соединительнотканную перегородку. Высокое содержание эластичных волокон в белочной оболочке обеспечивает способность члена растягиваться до 150% от изначальной величины [32]. Каждый проксимальный конец пещеристого тела прочно сращен с надкостницей и покрыт седалищно-пещеристой мышцей, которая при сокращении сдавливает тыльные вены, способствует продвижению крови в дистальные отделы и выпрямляет половой член, обеспечивая дополнительную жесткость. По дорзальной поверхности этой перегородки проходит дорзальная вена полового члена, по вентральной — спонгиозное тело. Последнее расположено под кавернозными телами и пронизано во всю длину уретрой. Спереди оно образует головку полового члена, а сзади — луковицу. Величина полового члена зависит от количества крови в камерах пещеристых и губчатого тела. Кровь приносится к половому члену через глубокую и дорзальную артерии. Артериальные ветви, проходя в соединительнотканых перегородках, распадаются на тонкие завитковые артерии, которые открываются непосредственно в кавернозные пространства, отводящие кровь вены. Венозный отток происходит по глубоким и поверхностным дорзальным венам полового члена [32].

Половой член имеет соматическую (чувствительную и двигательную) и вегетативную (симпатическую и парасимпатическую) иннервацию. Соматическая чувствительная иннервация осуществляется конечной ветвью полового нерва — дорзальным нервом полового члена (чувствительный нерв), который оканчивается в коже тела и головки полового члена. Афферентные волокна дорсального нерва полового члена берут

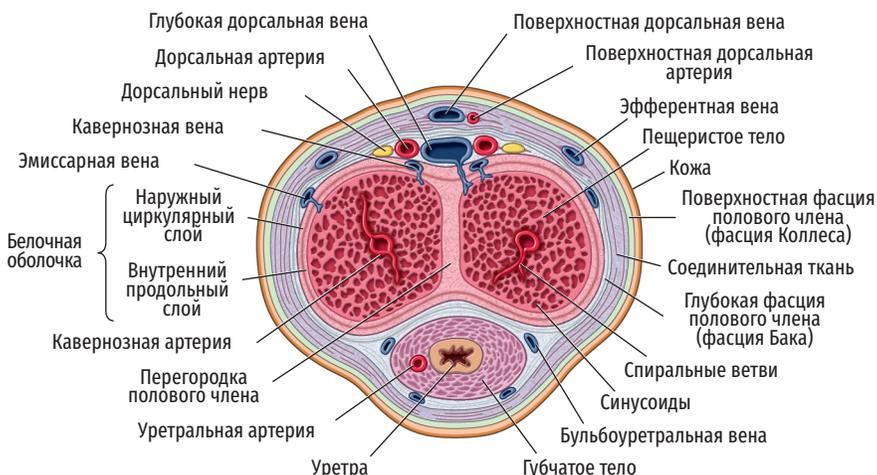


Рис. 1.2. Анатомия полового члена на поперечном срезе. Адаптировано из [33]

начало в передних рогах S_2-S_4 сегментов спинного мозга и воспринимает болевые, температурные и тактильные стимулы [34, 35].

Соматическая двигательная иннервация осуществляется половым нервом (смешанный нерв). Соматические мотонейроны полового нерва расположены в передних рогах S_2-S_4 сегментов спинного мозга (ядро Онуфа) и иннервируют седалищно-кавернозную и бульбоспонгиозную мышцы. Соматическая двигательная иннервация полового члена ответственна за сокращение данных мышц во время тумесценции полового члена и эякуляции [34]. Сокращение седалищно-кавернозной и бульбоспонгиозной мышц в отсутствие тумесценции не вызывает эрекции. Напротив, когда мышцы сокращаются во время эрекции, жесткость полового члена и внутрикавернозное давление резко возрастают. Помимо этого, ритмическая активность поперечнополосатых мышц промежности также участвует в выбросе спермы во время эякуляции [36, 37].

Симпатическая иннервация полового члена осуществляется за счет сети ганглиев из $T_{10}-L_2$ сегментов спинного мозга, волокна которых входят в состав верхнего гипогастриального и тазового сплетения, а терминали образуют кавернозные нервы. Симпатическая система ответственна за сокращение гладкомышечных клеток сосудов полового члена и поддержание базального тонуса, обеспечивая тем самым сохранение неэрегированного состояния [34, 38].

Парасимпатическая иннервация осуществляется из интермедиолатерального ядра S_2-S_4 сегментов спинного мозга. Парасимпатические волокна идут в составе тазовых нервов и присоединяются к симпатическим нервам

из верхнего гипогастриального и тазового сплетения, входя в структуру кавернозных нервов. Парасимпатические волокна являются проэректогенными и ответственны за расслабление гладкомышечных клеток кавернозных сосудов и, соответственно, поддержание эрекции [34, 38, 39].

Особенностью расположения вегетативных нервов является их близость к аорте, предстательной железе, мочевому пузырю и прямой кишке, что делает их уязвимыми к повреждению во время проведения оперативных вмешательств на органах малого таза. Повреждение элементов вегетативной нервной системы во время оперативных вмешательств может приводить к нарушению эякуляции и вызывать ятрогенную ЭД [34, 38]. Общая схема иннервации полового члена представлена на **рис. 1.3**.

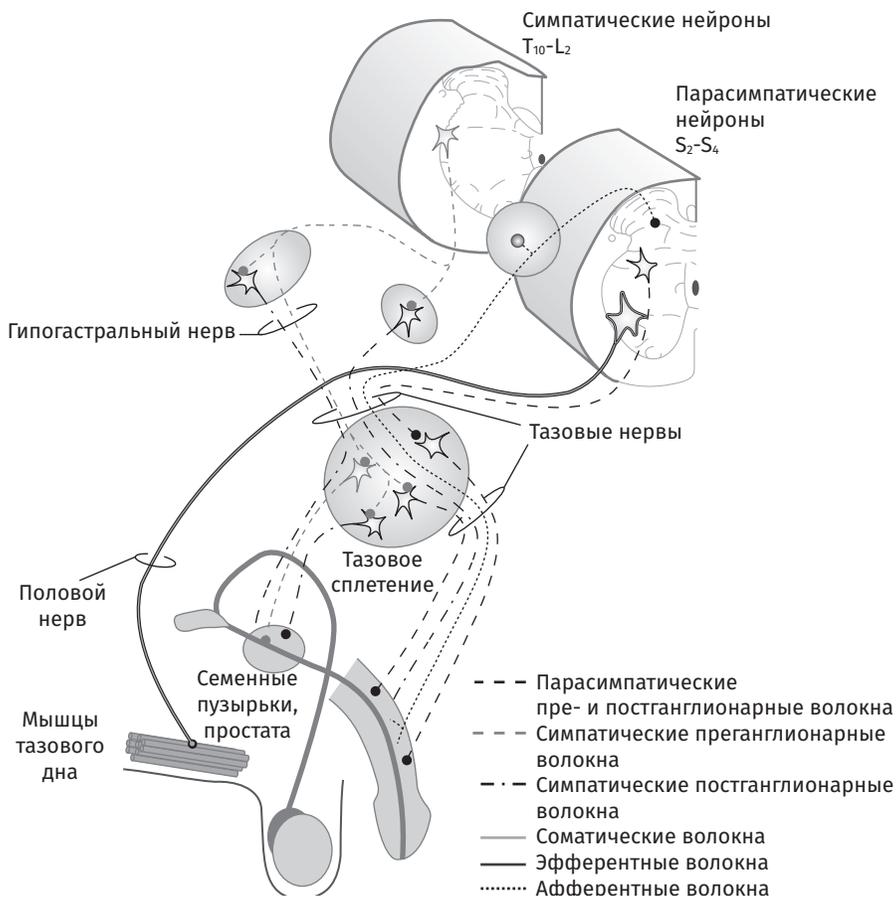


Рис. 1.3. Общая схема иннервации полового члена. Адаптировано из [38]

В центральной супраспинальной регуляции эрекции задействовано множество анатомических областей, транзиттеров и транзиттерных систем, которые на сегодняшний день не до конца изучены. Описанные анатомические области, ответственные за сексуальную функцию, включают медиальное ядро миндалевидного тела [40, 41], медиальную преоптическую область гипоталамуса (МРОА) [42, 43], паравентрикулярное ядро гипоталамуса [42, 44], околородопроводное серое вещество [45, 46], вентральную область покрывки (вентральная тегментальная область) [46, 47]. В экспериментах электрическая стимуляция данных областей могла усиливать эректильный ответ [46]. Заболевания, связанные с повреждением данных областей головного мозга (болезнь Паркинсона, инсульт), часто ассоциированы с развитием ЭД [2].

К нейротранзиттерам, задействованным в центральных механизмах контроля эрекции, относятся дофамин, окситоцин, адреноркортикотропный гормон, α -меланоцит-стимулирующий гормон, NO, L-глутамат, серотонин, γ -аминомасляная кислота, пролактин, половые гормоны, опиоидные пептиды, каннабиноиды [44, 46, 48].

Эрекция полового члена, или тумесценция, является физиологическим процессом, во время которого половой член наполняется кровью в ответ на сексуальную стимуляцию или спонтанно. Сексуальная стимуляция запускает симпатическое торможение, парасимпатическую активацию и высвобождение проэректогенных нейромедиаторов из терминалей кавернозных нервов. В ответ на это происходит расширение артерий, увеличение притока крови к половому члену в 20–24 раза, наполнение кавернозных синусоидов кровью и компрессия вен и венул (веноокклюзивный механизм). Данная фаза часто называется фазой набухания. Вены сжимаются между синусоидами и неэластичной частью белочной оболочки и способствуют сохранению тумесценции (**см. рис. 1.3**) [34].

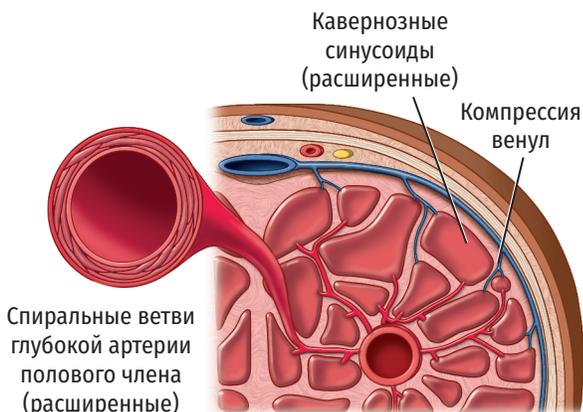
На фоне эрекции давление в кавернозных телах повышается в среднем до 100 мм рт.ст. В среднем в момент полноценной эрекции внутрикавернозное давление равно систолическому артериальному давлению, а иногда и выше [49]. Давление в пещеристом теле составляет примерно 1/3 давления в кавернозных телах. Такое различие объясняется более эластичной белочной оболочкой вокруг пещеристого тела, которая обеспечивает минимальную венозную окклюзию [34].

Сокращение седалищно-кавернозной и бульбоспонгиозной мышц дополнительно увеличивает давление в пещеристых телах и губчатом теле. Половой акт и повторяющаяся стимуляция полового члена приводят к еще более сильному сокращению данных мышц и более усиленному притоку крови, увеличивая жесткость полового члена во время эрекции (фаза жесткой эрекции). Во время данной фазы давление в пещеристых телах может достигать нескольких сотен мм рт.ст. [34].

Последняя фаза эрекции называется фазой детумесценции. На первом этапе фазы детумесценции гладкие мышцы в синусоидах начинают сокращаться, однако на фоне закупорки венозных коллекторов отмечается кратковременное повышение внутрикавернозного давления. На втором этапе детумесценции расширение эмиссарных вен истощает синусоиды и происходит медленное снижение внутрикавернозного давления, которое затем быстро падает на фоне восстановления венозного оттока и исходного артериального кровотока [34]. Физиологические изменения, происходящие в половом члене во время эрекции и детумесценции, в общем виде представлены на **рис. 1.4**.

ЭРЕКЦИЯ

↑ парасимпатической иннервации
↓
Расслабление гладкомышечных клеток
↓
↑ притока крови к синусоидам
↓
Окклюзия венул
↓
Отсутствие венозной утечки и поддержание эрекции



ДЕТУМЕСЦЕНЦИЯ

↑ симпатической иннервации
↓
Сокращение гладкомышечных клеток синусоидов
↓
Восстановление венозного оттока за счет снятия компрессии и возвращение полового члена в незрегированное состояние

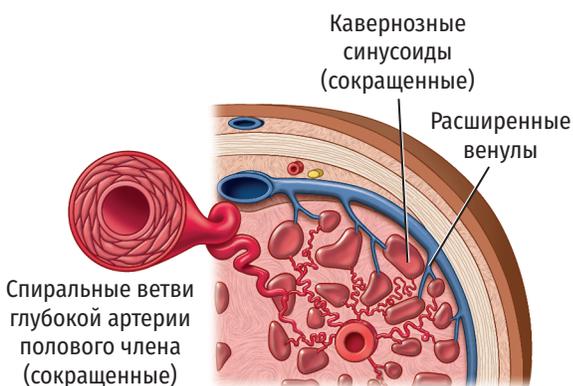


Рис. 1.4. Физиологические изменения, происходящие в половом члене во время эрекции и детумесценции. Адаптировано из [50]

Таким образом, процесс достижения эрекции включает координацию между психологическими, неврологическими и сосудистыми путями, которые в совокупности способствуют физиологической реакции в сосудистой системе полового члена. В отличие от других висцеральных тканей (например, кишечника), ткань полового члена лишена автономных клеток-пейсмейкеров. Поэтому ее активность полностью зависит от вегетативной иннервации, которую она получает от спинного мозга [35, 45].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОКРАЩЕНИЯ И РАССЛАБЛЕНИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЭРЕКЦИИ И ДЕТУМЕСЦЕНЦИИ

Симпатическая нервная система отвечает за сокращение гладкомышечных клеток кавернозных сосудов и, соответственно, состояние детумесценции, в то время как парасимпатическая нервная система, наоборот, — за расслабление и состояние эрекции. Расслабление и сокращение гладкомышечных клеток регулируется концентрацией внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) [2, 34].

Сокращение гладкомышечных клеток на молекулярном уровне происходит следующим образом: норадреналин, выделяемый постганглионарными симпатическими нервными окончаниями, а также эндотелины и простагландин $F2\alpha$, выделяемые эндотелием, активируют поверхностные рецепторы гладкомышечных клеток, что в конечном итоге приводит к повышению инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Активация данных субстанций, в свою очередь, активирует сразу два параллельных процесса. Во-первых, происходит высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума в цитозоль. Во-вторых, открываются трансмембранные кальциевые каналы на поверхности клетки, и кальций снаружи проходит внутрь клетки. Данные процессы приводят к повышению концентрации внутриклеточного кальция почти в 6 раз (примерно со 120 до 700 нМ). При такой высокой концентрации ионы Ca^{2+} связываются с белком кальмодулином, приводя к конформационным изменениям последнего и открывая участки для взаимодействия с киназой легких цепей миозина. В результате происходит фосфорилирование легких цепей миозина, соединение его головок (легких цепей) с актином (формирование актомиозиновых комплексов) с последующим движением головок миозина вдоль нитей актина. Данное движение проявляется в виде сокращения гладкомышечной клетки (**рис. 1.5**) [2]. Дополнительно фосфорилирование легких цепей миозина активирует АТФазу миозина, которая обеспечивает гидролиз аденозинтрифосфата для энергии мышечных сокращений [2].

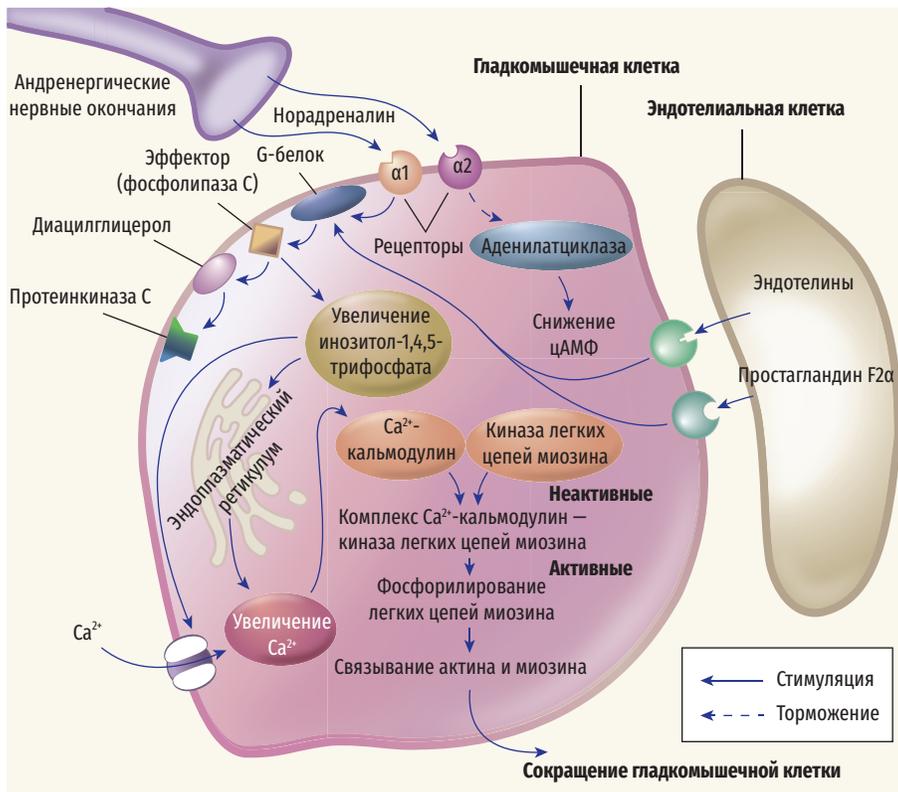


Рис. 1.5. Молекулярные механизмы сокращения гладкомышечных клеток кавернозных тел. Адаптировано из [2]

Когда концентрация цитозольного кальция начинает возвращаться к базальному уровню, в гладкомышечных клетках кавернозных тел активируется механизм сенситизации к кальцию, когда сокращение происходит независимо от изменения концентрации последнего за счет повышения чувствительности белков к Ca²⁺. Данный механизм вовлекает RhoA, небольшой мономерный G-белок, который активирует Rho-киназу. Активированная Rho-киназа фосфорилирует и тем самым ингибирует регуляторную субъединицу фосфатазы легких цепей миозина, предотвращая дефосфорилирование миофиламентов и, соответственно, поддерживая сократительный тонус (**рис. 1.6**) [2, 51].

Интересно, что уровень экспрессии RhoA в гладкомышечных клетках кавернозной ткани в 17 раз выше, чем в гладкомышечных клетках сосудов, а селективный ингибитор Rho-киназы стимулирует расслабле-

ние кавернозной ткани *in vitro* и эрекцию полового члена в экспериментах на животной модели. Помимо этого, в экспериментах у групп особей с нокдауном RhoA отмечается повышенная эректильная функция по сравнению с контрольными группами животных [2, 51, 52].

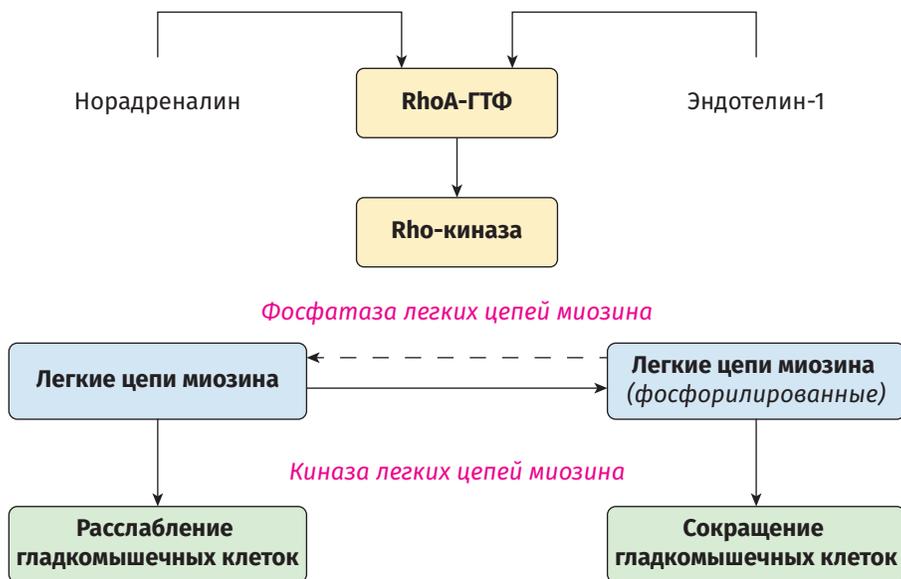


Рис. 1.6. Механизм сенситизации гладкомышечных клеток к кальцию за счет RhoA/Rho-киназного сигнального пути. Адаптировано из [2]

Таким образом, сократительная активность гладкомышечных клеток кавернозной ткани и, соответственно, детумесценция регулируется сразу двумя механизмами. Во-первых, физическое сокращение гладкой мускулатуры полового члена после эрекции осуществляется за счет увеличения уровня Ca^{2+} в цитозоле, в то время как тоническое сокращение и поддержание полового члена в незергированном состоянии регулируется за счет повышения чувствительности белков к кальцию и обеспечения работы актомиозинового комплекса независимо от его концентрации.

Расслабление гладкомышечных клеток каверной ткани происходит при снижении концентрации Ca^{2+} в цитоплазме. В таких условиях кальмодулин диссоциирует от киназы легких цепей миозина и тем самым инактивирует ее. Миозин дефосфорилируется фосфатазой легких цепей миозина, отсоединяется от нитей актина, и гладкомышечная клетка расслабляется. Снижение кальция обеспечивается за счет нескольких

механизмов. Терминали парасимпатических кавернозных нервов в ответ на сексуальную стимуляцию выделяют ацетилхолин, который ингибирует симпатические адренергические нервные окончания, препятствуя выделению норадреналина. Тем самым снимается тормозное влияние норадреналина на аденилатциклазу и повышается внутриклеточная концентрация циклического аденозинмонофосфата. Помимо этого, ацетилхолин также запускает активацию eNOS, которая расщепляет L-аргинин на NO и L-цитруллин. В свою очередь, NO активирует гуанилат-циклазу гладкомышечных клеток, которая катализирует конвертацию гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). NO также выделяется терминалями неадренергических нехолинергических нервов нейрональной NO-синтазой (nNOS), действуя синергично с eNOS [2]. Следует отметить, что гладкие мышечные волокна полового члена соединены щелевыми контактами, в результате чего не требуется, чтобы нейротрансмиттеры достигали всех клеток для получения эффекта. Это поддерживает быстрое распространение информации в пенильной ткани [53].

Циклический аденозинмонофосфат и цГМФ представляют собой вторичные мессенджеры, вовлеченные в процесс расслабления гладкомышечных клеток. Они активируют циклический аденозинмонофосфат- и цГМФ-зависимые протеинкиназы, которые фосфорилируют ряд регуляторных белков и ионных каналов, приводя в конечном итоге к открытию калиевых каналов и гиперполяризации, секвестрации внутриклеточного кальция в эндоплазматическом ретикулуме, ингибированию кальциевых каналов, обеспечивающих перенос кальция внутрь клетки. Опосредованное NO расслабление гладкомышечных клеток приводит к расширению артериол и увеличению притока крови к половому члену, расширению синусоидов кавернозных тел, уменьшению венозного оттока и, как следствие, развитию эрекции [2, 34]. Молекулярные механизмы расслабления гладкомышечных клеток кавернозных тел представлены на **рис. 1.7**.

После окончания процесса возбуждения или непосредственно эякуляции происходит активация адренергических рецепторов (выделяют норадреналин и нейропептид Y), которые приводят к ритмичному сокращению кавернозной гладкой мускулатуры, способствуя уменьшению диаметра артерий и тем самым вызывая венозный отток [54]. Снижение внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата и цГМФ в процессе детумесценции обеспечивается фосфодиэстеразами, группой ферментов, гидролизующих циклический аденозинмонофосфат и цГМФ. Ингибиторы цГМФ-селективной фосфодиэстеразы 5-го типа используются в клинической практике в качестве 1-й линии терапии лечения ЭД (см. главу по лечению эректильной дисфункции) [55].

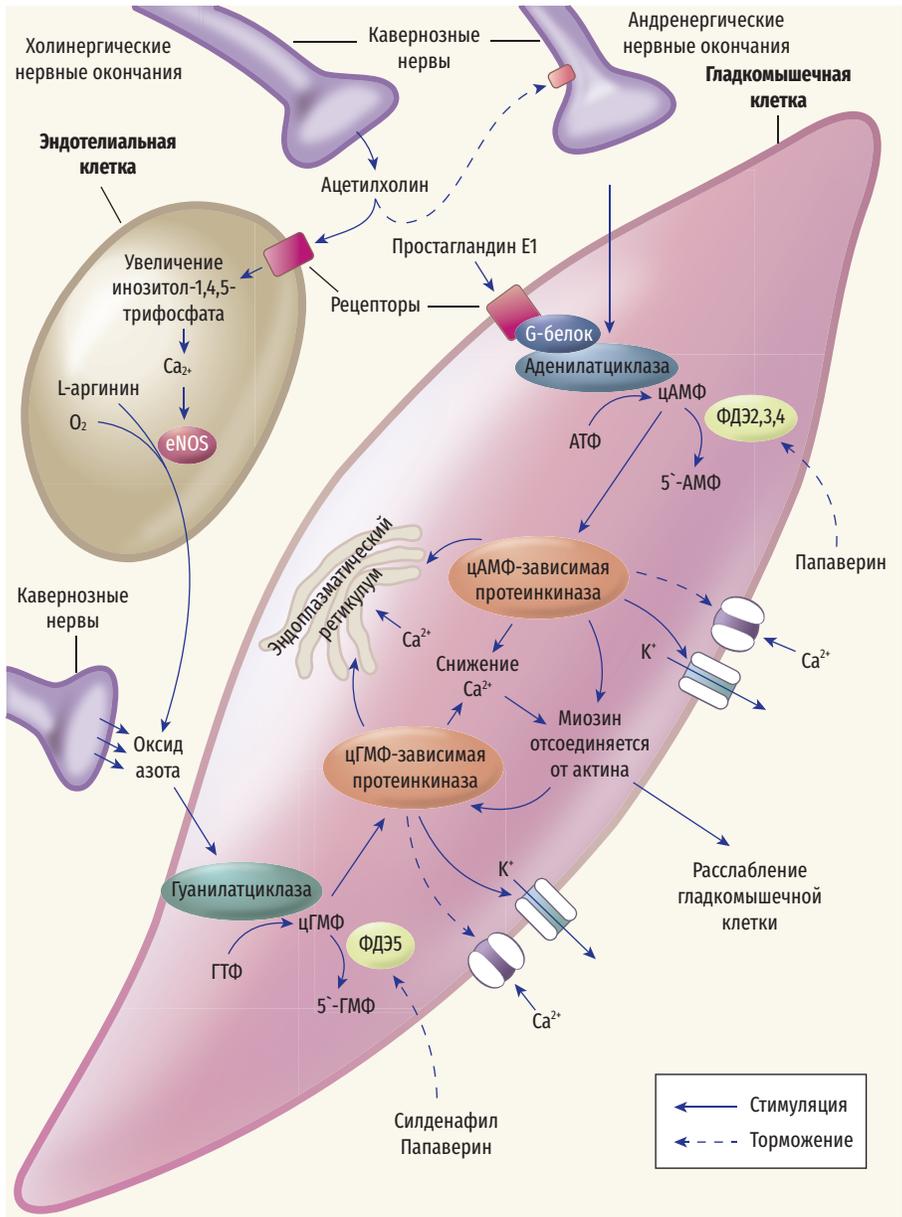


Рис. 1.7. Молекулярные механизмы расслабления гладкомышечных клеток кавернозных тел (описание в тексте). Адаптировано из [2]

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Любые изменения, вызывающие нарушения нервной или сосудистой регуляции процесса нормальной эрекции, могут приводить к снижению качества последней с формированием ЭД. На молекулярном уровне ЭД чаще всего сопряжена с потерей биологической активности NO, что сопровождается рядом фенотипических изменений эндотелия со склонностью к системной вазоконстрикции, гипоксии ткани, избыточной продукции активных форм кислорода, воспалению, клеточной пролиферации, фиброзу кавернозных тел и прогрессирующей потере объема функциональной эректильной ткани [56, 57].

Исследования показывают, что у пациентов с органической ЭД наблюдается снижение концентрации кислорода в крови кавернозных тел по сравнению с показателями, измеренными у пациентов с психогенной ЭД. Интересно, что от концентрации кислорода зависит уровень простагландина E1, который обеспечивает активацию аденилат-циклазы с формированием циклического аденозинмонофосфата и, соответственно, усиливает расслабление гладкомышечных клеток и поддержание процесса эрекции. Увеличение концентрации кислорода способствует повышению уровня простагландина E1 и подавлению трансформирующего фактора роста (TGF)-1-индуцированного синтеза коллагена в кавернозной ткани [58–60]. И, наоборот, снижение кислорода может уменьшать содержание гладкомышечных волокон и приводить к диффузному фиброзу. Простагландин E1 может подавлять синтез коллагена, запускаемый TGF- β 1 в гладкомышечных клетках кавернозной ткани, что свидетельствует об потенциальной пользе как кислородотерапии, так и внутрикавернозного введения простагландина E1 с целью предупреждения прогрессирования кавернозного фиброза [2, 61].

Потеря эластичности синусоидов полового члена, связанная с повышенным отложением коллагена и уменьшением количества эластических волокон, наблюдается при ЭД, ассоциированной с сахарным диабетом, гиперхолестеринемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, травмами полового члена, а также на фоне физиологического старения организма [2, 60]. При этом одним из механизмов, опосредующим формирование ЭД, помимо нарушения системы NO, является повреждение гладкомышечных клеток. Помимо их количественного уменьшения и замещения фиброзной тканью при ЭД наблюдается потеря щелевидных контактов между клетками за счет чрезмерного отложения коллагена в межмембранных пространствах, что нарушает координированную работу миоцитов, а также

может способствовать апоптозу последних [62, 63]. Трансдермальное введение ферменкола может решить данную проблему.

Таким образом, многогранный механизм эрекции очень зависит от множества различных факторов, и ЭД может возникнуть в результате нарушения любого события в данном каскаде. Следует отметить, что ни один из механизмов, ответственных за формирование ЭД, не существует самостоятельно. Все процессы задействованы независимо друг от друга с дополнительным наложением комплекса психологических проблем. Глубокое понимание органических причин ЭД позволит врачу подобрать наиболее оптимальные методы коррекции данного состояния и, соответственно, вернуть пациенту полноценное качество жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

