

СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Под редакцией
Сакса Минхаса, Джона Малхолла

Перевод с английского под редакцией
М.В. Екимова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	7
Предисловие к изданию на английском языке	9
Участники издания	11
Список сокращений и условных обозначений	15
Глава 1. Эпидемиология сексуальной дисфункции у мужчин	17
Глава 2. Физиология эякуляции	28
Глава 3. Физиология эрекции полового члена	37
Глава 4. Анатомия эрекции полового члена	50
Глава 5. Эндокринология мужской сексуальной дисфункции	63
Глава 6. Фармакологические свойства лекарственных препаратов, назначаемых для лечения эректильной дисфункции	92
Глава 7. Фармакология лекарственных средств при преждевременной эякуляции	105
Глава 8. Риск сердечно-сосудистых заболеваний и эректильная дисфункция	115
Глава 9. Обследование пациента с эректильной дисфункцией	126
Глава 10. Эндокринологические исследования мужчин с эректильной дисфункцией	142
Глава 11. Дуплексное ультразвуковое сканирование и его роль в исследовании сексуальной дисфункции	162
Глава 12. Магнитно-резонансная томография у мужчин с сексуальной дисфункцией	179
Глава 13. Метаболический синдром и эректильная дисфункция	191
Глава 14. Исследование психологического статуса пациентов с эректильной дисфункцией	209
Глава 15. Исследование ночной эрекции	225
Глава 16. Психосексуальная терапия мужской сексуальной дисфункции	232
Глава 17. Лечение преждевременной эякуляции и расстройств эякуляции	249
Глава 18. Эректильная дисфункция и бесплодие	265
Глава 19. Медикаментозная терапия эректильной дисфункции	296
Глава 20. Приапизм	333
Глава 21. Лечение эректильной дисфункции после операций на области таза	350
Глава 22. Лечение эректильной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом	363
Глава 23. Лечение эректильной дисфункции у пациентов неврологического профиля	379
Глава 24. Нехирургические методы лечения болезни Пейрони	396
Глава 25. Микропенис и пенильная дисморфофобия: диагностика, лечение, исходы и дальнейшие перспективы в этом направлении	408

Глава 26. Хирургическое лечение болезни Пейрони	425
Глава 27. Имплантационная хирургия полового члена	445
Глава 28. Сосудистая хирургия и лечение эректильной дисфункции.....	466
Глава 29. Рак полового члена	476
Глава 30. Реконструкция и травмы полового члена	489
Глава 31. Нарушения полового развития	507
Глава 32. Сексуальная дисфункция и терапия рака простаты.....	521
Глава 33. Обследование и лечение трансгендерного пациента «из мужчины в женщину».....	543

ГЛАВА 3

Физиология эрекции полового члена

Увайс Б. Зайд, Сяою Чжан, Том Ф. Лю

Важную роль для изучения физиологии эрекции играют подробное изучение функционирования гладких мышц, путей преобразования оксида азота, нейрофизиологии и функциональной анатомии полового члена. Знание нормальной физиологии помогает понять патофизиологические процессы и разработать возможные методы лечения ЭД.

Функциональная анатомия

В процессе набухания полового члена участвуют ткани, отвечающие за эрекцию полового члена, сосуды и мышцы пещеристых тел, а также поддерживающие структуры. Половой член у человека состоит из трех цилиндрических структур, соединенных БО, связками и мышцами. Имеются парные пещеристые тела и одно губчатое тело, в котором располагается уретра. Сложное и в то же время сбалансированное взаимодействие между этими эректильными тканями, сосудами и нервами играет важную роль в эрекции полового члена и ее последующем прекращении.

Белочная оболочка

БО — двухслойная структура, состоящая из внутреннего кругового слоя и наружного продольного слоя. Кроме того, в оболочке имеются множественные подслои, окружающие и поддерживающие пещеристые ткани. Коллагеновые волокна БО обеспечивают жесткость, чтобы выдержать высокое давление во время эрекции, но она обладает гибкостью благодаря содержанию эластина. Внутренний слой имеет круговую ориентацию. Из этого слоя отходят внутripещеристые тяжи, которые, помимо поддержания перегородки, укрепляют эректильные ткани. Наружный слой БО расположен продольно и тянется на всю длину полового члена, от головки до корня. В направлении на 5 и 7 ч эти волокна отсутствуют (область относительной слабости). В отличие от пещеристых тел, в губчатом теле отсутствует наружный продольный слой и внутripещеристые опорные структуры, что обуславливает пониженное давление во время эрекции.

Помимо поддержки эректильных тканей БО играет важную роль в набухании полового члена за счет обструкции венозного кровотока. Дренирующие вены проходят между внутренним и наружным слоями БО. По мере повышения интракорпорального давления в результате притока артериальной крови вены сдавливаются между слоями, при этом происходит снижение венозного оттока и прилив крови (так называемый веноокклюзионный механизм).

Эректильные ткани

Парные пещеристые тела представляют собой губчатые цилиндры, в которых содержатся эректильные ткани, окруженные прочной, но гибкой БО и седалищно-пещеристой мышцей. Сокращение этих мышц в области ножки полового члена во время эрекции дополнительно блокирует венозный отток, повышая жесткость и увеличивая давление внутри пещеристых тел. Пещеристые тела разделены перегородкой, но в ней имеются промежутки, и часто происходит кровоток в дистальные отделы. В пещеристых телах есть фиброзный поддерживающий каркас, состоящий из тяжей из БО и неполной перегородки. Кроме того, имеется комплекс связанных между собой синусоидальных тяжей, в которых накапливается кровь во время эрекции. Они поддерживаются эластичными волокнами и коллагеном и разделены гладкомышечными трабекулами. Расслабление этих гладких мышц обеспечивает быстрое набухание пещеристых тел.

В незарегистрированном состоянии кровь медленно диффундирует из центральных в периферические синусоиды. Такой медленный отток обуславливает поддержание венозного газового состава крови во всех частях синусоидальной структуры. Тем не менее во время эрекции, при быстром поступлении артериальной крови, газовый состав крови в центральной и периферической частях синусоид приближается к артериальной крови. Существуют также различные эндотелиальные факторы в синусоидах и гладких мышцах пещеристых тел, которые влияют на сокращение и расширение сосудов. Они описаны далее.

В губчатом теле синусоиды более крупные, чем в пещеристых телах, и давление в нем ниже, так как наружный продольный слой отсутствует. Он также полностью отсутствует и в головке полового члена. Кроме того, губчатое тело окружено бульбоспонгиозной мышцей. При болезненных позывах сокращение мышц способствует мочеиспусканию. Во время эрекции сокращение мышцы вызывает сдавление эректильной ткани и глубокой дорсальной вены, что приводит к повышению давления и жесткости. Кроме того, ритмичные сокращения мышцы способствуют эякуляции.

Сосуды полового члена

Артерии

Обычно основной сосуд, доставляющий кровь к половому члену, — внутренняя срамная артерия, которая служит концевой ветвью переднего ствола внутренней

подвздошной артерии. Тем не менее существует значительная вариабельность кровотока в половом члене за счет вспомогательных ветвей, отходящих от наружной подвздошной, запирающей, мочепузырных и бедренных артерий, которые чаще всего могут выступать в роли основных питающих сосудов. Конечная часть внутренней срамной артерии — общая артерия полового члена, которая делится на дорсальную, бульбоуретральную и пещеристую артерии. Дистально они вновь соединяются у головки полового члена. Дорсальная артерия несет кровь к головке, коже и подкожным тканям полового члена. Бульбоуретральная артерия питает губчатое тело и уретру. От пещеристой артерии отходят прямая и завитковая ветви, которые оканчиваются непосредственно в синусоидах, минуя капилляры. Во время эрекции, когда гладкие мышцы расслаблены, они остаются прямыми и растянутыми, не препятствуя притоку артериальной крови. В неэрегированном состоянии они начинают сокращаться и изгибаться, что снижает кровоток.

Венозный отток

Система вен, дренирующих половой член, начинается с мелких венул в периферических тканях синусоид, которые проходят в трабекулах между БО и периферическими синусоидами и из подоболочечного венозного сплетения. Из них образуются эмиссарные вены, которые проходят между слоями БО. Во время эрекции сдавление этих вен БО снижает венозный отток, что способствует набуханию полового члена.

Нейроанатомия

Периферическая иннервация

Иннервация полового члена осуществляется вегетативными и соматическими нервными волокнами. Вегетативная иннервация пещеристых тел и губчатого тела — симпатическими и парасимпатическими волокнами из пещеристых нервов. Соматические волокна включают сенсорные и моторные нейроны, тем самым отвечая за кожную чувствительность и сокращение бульбоспонгиозной и седалищно-кавернозной мышц.

Соматическая иннервация

Дистальный отдел соматосенсорных путей образован чувствительными рецепторами кожи, головки полового члена и уретры. Кроме того, в пещеристых телах тоже имеются чувствительные рецепторы. Головка полового члена обильно иннервируется тонкими миелиновыми Ad- и безмиелиновыми C-волокнами. Эти чувствительные волокна формируют дорсальный нерв полового члена, к которому присоединяются другие волокна с образованием срамного нерва. Срамной нерв поступает в спинной мозг на уровне сегментов S_2-S_4 . Эти волокна передают сенсорную информацию в ЦНС по спиноталамическому и спиноретикулярному путям. Помимо соматических функций, дорсальный нерв выполняет вегетативные функ-

ции, на что указывает наличие нервных сплетений, содержащих синтазу оксида азота (NOS). Из ядра Онуфа, расположенного в сегментах S_2 – S_4 , к срамному нерву отходят моторные нейроны. Они иннервируют бульбоспонгиозную и седалищно-пещеристую мышцы.

Вегетативная иннервация

Вегетативная иннервация обеспечивает набухание во время эрекции и прекращение эрекции. В частности, симпатическая стимуляция обуславливает прекращение эрекции, а парасимпатическая вызывает эрекцию. Таким образом, крестцовые парасимпатические волокна отвечают за набухание во время эрекции, а симпатические волокна из груднопоясничного отдела отвечают за прекращение эрекции.

Симпатические нервные пути

Симпатические волокна, иннервирующие половой член посредством тазового сплетения, отходят из T11–L2-сегментов спинного мозга. Пресинаптические симпатические тела нейронов, от которых отходят эти волокна, расположены в боковом столбе между сегментами T10–T12. Он образует верхнее подчревное соединение, которое формируется из симпатических волокон чревного сплетения и поясничных чревных нервов, и нижнее брыжеечное сплетение.

Парасимпатические пути

Парасимпатические волокна сформированы пресинаптическими нейронами в латеральном промежуточном столбе спинного мозга между сегментами S_2 и S_4 в виде тазовых внутренностных нервов, которые соединяются с подчревными нервами. Они соединяются с симпатическими волокнами, идущими из верхнего и нижнего подчревных сплетений, и входят в тазовое сплетение. Недавние исследования показали, что многие такие сплетения состоят из симпатических и парасимпатических нервов. Из тазового сплетения вегетативные нервы, иннервирующие половой член, образуют пещеристые нервы.

Центральные нервные пути

Спинномозговые пути

Эрекцию обеспечивают груднопоясничные симпатические, крестцовые парасимпатические и крестцово-срамные мотонейроны спинного мозга. Груднопоясничный центр оказывает ингибирующее действие на эрекцию, в то время как части крестцового и срамного отделов способствуют эрекции.

Супраспинальные пути передачи нервных импульсов

Центры в головном мозге играют важную роль в развитии, подавлении и поддержании эрекции благодаря интеграции и обработке различных сигналов от сенсорных нейронов. Несмотря на то что за сексуальные функции отвечают различные области, в том числе области переднего мозга, гипоталамуса, ствола и мезенцефалона, в исследованиях на животных было обнаружено, что сенсорная информация от полового члена связана непосредственно с мостом, стволом головного мозга, МПО гипоталамуса, околожелудочковым ядром гипоталамуса, таламу-

сом и корой головного мозга. Стимуляция МПО гипоталамуса приводит к эрекции посредством усиления исходящих парасимпатических сигналов. Кроме того, стимуляция околожелудочкового ядра гипоталамуса апоморфином посредством допаминергических рецепторов также приводит к развитию эрекции. Тем не менее, помимо этих центров, существуют и другие области головного мозга, отвечающие за регуляцию эректильной функции.

Эти центральные структуры отвечают за психогенные, рефлексогенные и ночные эрекции.

- Психогенная эрекция — эрекция полового члена, которая возникает в результате аудиовизуальной стимуляции. Центральные импульсы активируют спинномозговые центры, что приводит к эрекции.
- Рефлексогенная эрекция развивается в результате стимуляции половых органов. Сенсорные волокна передают эту информацию по восходящим путям в головной мозг, где происходит ее обработка с последующей активацией вегетативных центров, в результате чего возникает эрекция.
- Ночная эрекция (НЭ) возникает в фазу быстрого сна. Функциональные тесты показали повышение активности в области моста, миндалевидной железы и передней поясной извилины. В области префронтальной и теменной коры происходит торможение активности.

Гемодинамика эрекции и прекращение эрекции

Пещеристые тела

Набухание полового члена в большей степени обусловлено влиянием гладких мышц сосудов и пещеристых тел на кровоток. Эрекция наступает в результате расслабления пещеристых и сосудистых гладких мышц, что приводит к расслаблению синусоид, расширению артерий и сдавлению вен. При этом происходит приток артериальной крови, снижается венозный отток и наступает набухание полового члена. В расслабленном состоянии сосудистые и пещеристые гладкие мышцы находятся в тонически сокращенном состоянии. Это ограничивает артериальный кровоток, поэтому парциальное давление кислорода (pO_2) приближается к показателю, соответствующему венозной крови (35 мм рт.ст.). При сексуальной стимуляции происходит выработка нейротрансмиттеров в нервных окончаниях пещеристых тел, что запускает каскад реакций, приводящих к эрекции полового члена. Происходит следующее.

- Гладкие мышцы в стенках артериол и артерий расслабляются, и происходит расширение сосудов и усиление притока крови к половому члену.
- Приток артериальной крови и расслабление гладких мышц приводят к расширению и набуханию синусоид в пещеристых телах в результате накопления в них крови.
- Расширение синусоид приводит к механическому сдавлению подболобочного венозного сплетения между разбухшими синусоидами и жесткой БО.

Это вызывает снижение венозного оттока, задержку крови и набухание полового члена.

- В результате такой задержки оттока крови происходит растяжение БО и пережатие дренирующих вен между слоями БО, что еще больше снижает венозный отток.
- Затем pO_2 повышается до 90 мм рт.ст. (показатель, приближенный к артериальной крови), а давление внутри пещеристых тел повышается до 100 мм рт.ст.
- Совокупность этих явлений обеспечивает эрекцию полового члена с переходом от расслабленного состояния в фазу полной эрекции.
- Сокращение седалищно-пещеристой мышцы при эрекции еще больше повышает давление в фазу жесткой эрекции.

Прекращение эрекции происходит после снижения притока артериальной крови в результате сокращения гладких мышц. Этот процесс у животных описан в виде трех последовательных этапов.

- Преходящее повышение давления внутри пещеристых тел в результате сокращения гладких мышц на фоне закрытых вен во время эрекции.
- Медленное снижение давления внутри пещеристых тел по мере раскрытия просвета вен после снижения механического сдавления.
- Быстрое снижение давления по мере полного восстановления венозного оттока.

Губчатое тело и головка полового члена

Во время эрекции происходит усиление притока крови к головке полового члена и губчатого тела, однако из-за отсутствия продольного слоя БО и более тонкой БО давление составляет от 1/3 до 1/2 давления в пещеристых телах. Набухание головки в фазу полной эрекции обусловлено частичным сдавлением глубокой дорсальной вены и огибающей вены между фасцией Бака и пещеристыми телами. Кроме того, сокращение седалищно-пещеристых и бульбоспонгиозных мышц способствует набуханию и повышает давление в головке полового члена и губчатом теле в результате сдавления губчатой вены и вен полового члена в фазу жесткой эрекции.

Нейрофизиология эрекции

Сокращение гладких мышц и прекращение эрекции

Передача импульсов по симпатической нервной системе осуществляется посредством α -адренорецепторов. Они находятся в пещеристых тканях и сосудах. В частности, постсинаптические α_1 - и α_{1d} -рецепторы и пресинаптические α_2 -рецепторы передают симпатические стимулирующие импульсы, вызывая сокращение гладких мышц. Кроме того, норадреналин является преимущественным нейротрансмиттером. Симпатические нервы вызывают прекращение эрекции и поддерживают половой член в расслабленном состоянии, повышая уровень сво-

бодного кальция (Ca^{2+}) в мышечной ткани, что способствует сокращению гладких мышц. Пресинаптические $\alpha 2$ -адренорецепторы усиливают переход внеклеточного кальция через мембранные ионные каналы, а $\alpha 1$ -адренорецепторы, помимо усиления поступления внеклеточного кальция, выделяют изолированный внутриклеточный кальций. Это приводит к сокращению мышц и поддержанию тонуса (см. описание ниже).

Кроме того, эндотелин-1, который синтезируется и содержится в эндотелиальной ткани, выступает в роли вазоконстриктора. Он также усиливает сосудосуживающее действие катехоламинов на эндотелий синусоид. Такие прямые и опосредованные механизмы указывают на то, что эндотелин-1 участвует в процессе прекращения эрекции. Эти эффекты происходят при участии рецепторов эндотелина ET-A и ET-B: первый стимулирует сокращение, а ET-B вызывает расслабление.

Кроме того, в пещеристых тканях вырабатываются сосудосуживающие простагоиды, в том числе ПГ I_2 , ПГ $\text{F}_{2\alpha}$ и тромбоксан A_2 . Они могут участвовать в процессах сокращения гладких мышц, прекращения эрекции и сужения сосудов. Они также подавляют сосудорасширяющий эффект оксида азота при одновременном выделении, за счет чего его эффективность снижается. Ангиотензин II, который является частью ренин-ангиотензиновой системы, также содержится в эндотелии пещеристых тел и гладкомышечных клетках и стимулирует сокращение посредством AT-I рецепторов. В расслабленном виде ткани пещеристых тел находятся в полусокращенном состоянии, что достигается за счет комбинации собственной активности мышц, передачи адренергических импульсов и эндотелиальных факторов.

Расслабление гладких мышц и набухание полового члена

Парасимпатические нервные волокна выделяют ацетилхолин, вазоактивный кишечный пептид и оксид азота (NO). Основным нейротрансмиттером, участвующим в процессе эрекции, является NO (вызывает расслабление гладких мышц). NO выделяется неадренергические/нехолинергические волокна в эректильных тканях. Это молекулы газа, которые образуются в нервных окончаниях и эндотелиальных тканях. NO синтезируется в нитроэргических нервных волокнах и эндотелиоцитах NOS путем превращения L-аргинина и кислорода в l-цитруллин и NO. Для этой реакции pO_2 должно быть выше 55 мм рт.ст. NOS содержится в эндотелиоцитах (eNOS), нейронах (nNOS) и в адаптивной форме (iNOS). Несмотря на наличие в пещеристых телах всех трех типов, за эрекцию отвечают преимущественно eNOS и nNOS. NO выступает в качестве катализатора реакции превращения гуанозин-5'-трифосфата (ГТФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) под действием растворимой гуанилатциклазы (pГЦ). цГМФ вызывает расслабление гладких мышц (см. ниже).

Пещеристая ткань содержит большое количество мускариновых рецепторов, которые реагируют на воздействие аденилатциклазы. Это не основной нейротрансмиттер, участвующий в процессе набухания полового члена, но он может опосредованно вызывать расслабление мышц за счет стимуляции выделения NO

и пресинаптического подавления выработки норадреналина адренергическими нейронами. Кроме того, несмотря на то что в эндотелии вырабатываются факторы, способствующие сужению сосудов, он также может вызывать расслабление сосудов посредством эндотелиального фактора гиперполяризации, ПГ E₂ и эндотелина-1 за счет активации рецепторов ET-B.

Другие нейротрансмиттеры

Многие другие нейротрансмиттеры могут также влиять на эректильную функцию. В частности, серотонинергические рецепторы могут подавлять сексуальную функцию, половое влечение и эрекцию, в то время как стимуляция допаминергических рецепторов D₁, D₂ и D₄ и адренергических рецепторов усиливает сексуальную функцию. Например, апоморфин, действующий на рецепторы D₁ и D₂, отвечает за сексуальную стимуляцию без эрекции. Гамма-аминомасляная кислота, каннабиноиды, пролактин (ПЛ) и наркотические анальгетики могут подавлять сексуальную и эректильную функции. Окситоцин, NO и меланокортины оказывают стимулирующий эффект на эректильную функцию.

Сложная организация эректильной функции и ее регуляция обуславливают значительную перекрестную реактивность между набуханием полового члена и прекращением эрекции. Например, на норадренергические рецепторы воздействуют нитрические волокна, и наоборот, адренергические волокна регулируют выработку NO посредством воздействия на пресинаптические α₂-адренорецепторы. Существует связь на уровне гладкой мускулатуры сосудов.

Физиология гладких мышц

Сокращения гладкой мускулатуры: расслабленное состояние полового члена

В расслабленном состоянии пещеристая гладкая мышца остается сокращенной — в так называемом фиксированном состоянии (рис. 3.1). Это позволяет поддерживать основной тонус с минимальными энергетическими затратами. В исследованиях была обнаружена спонтанная сократительная активность гладких мышц, на что также может влиять повышение активности. Сокращение гладких мышц регулируется уровнем Ca²⁺ в гладких мышцах. Ca²⁺ связывается с кальмодулином, кальций-связывающим сигнальным белком, в результате чего запускается каскад реакций, при котором миозин перекрестно связывается с актином, что приводит к сокращению мышц.

После связывания Ca²⁺ с кальмодулином повышается аффинность Ca²⁺-кальмодулинового комплекса к киназе легких цепей миозина (MLCK), серин/теонин-специфичной протеинкиназе. MLCK активируется после связывания с Ca²⁺-кальмодулиновым комплексом. Это приводит к фосфорилированию концов легких цепей миозина (MLC) в положении 19-серин (19-Ser) с активацией конечных групп,

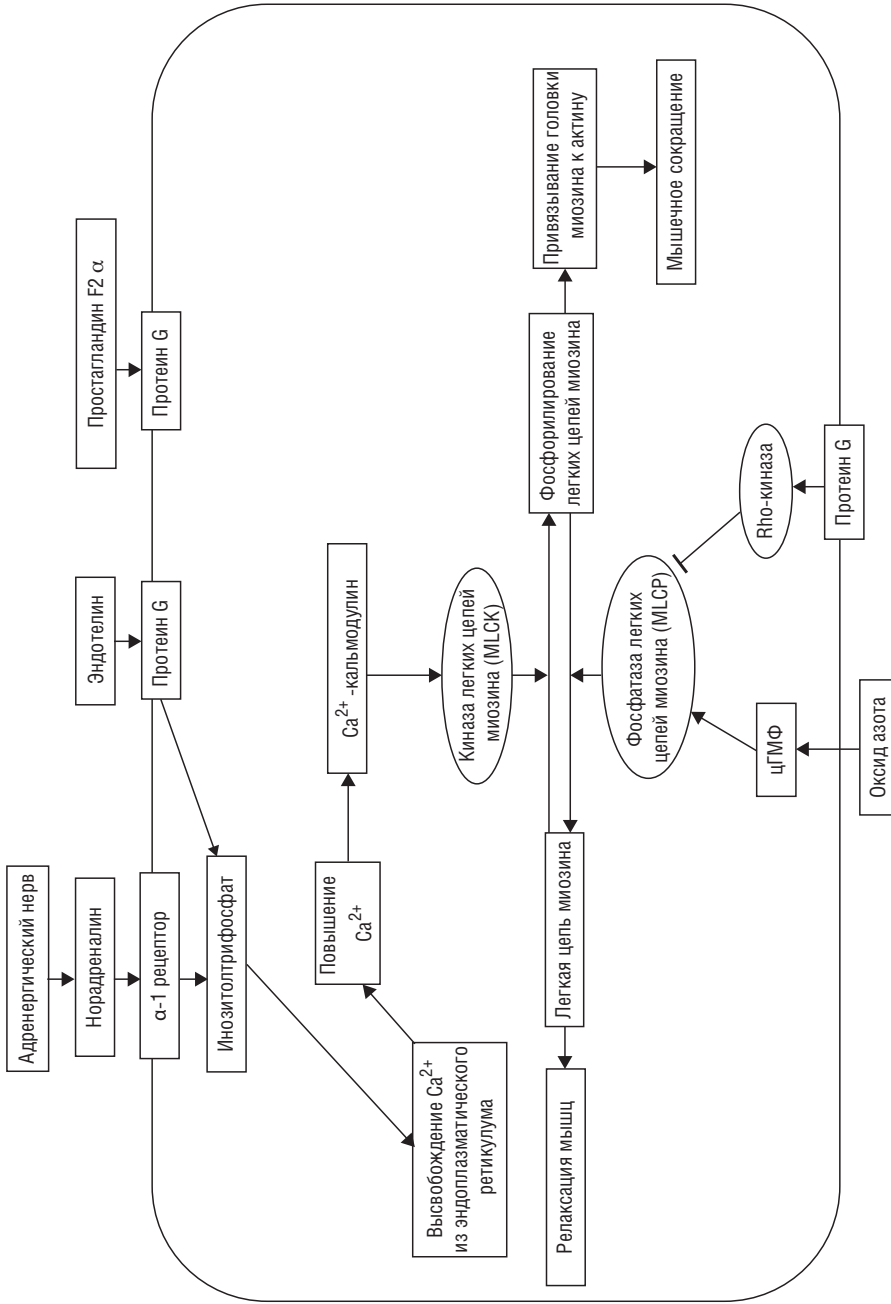


Рис. 3.1. Нервные пути, регулирующие сокращения гладких мышц, обуславливающие прекращение эрекции

что позволяет образовывать перекрестные связи с актином. Перекрестное соединение с миосинактином также активизирует активность АТФазы в области концевых групп миозина, что обеспечивает энергию для последующих циклов перекрестной связи. Общим итогом этого процесса является сокращение мышц. Аденозинтрифосфат (АТФ) обеспечивает энергию для этого каскада реакций.

Таким образом, для сокращения гладких мышц требуется повышение уровня цитозольного Ca^{2+} . При сокращении его уровень повышается от 120–270 до 500–700 нмоль. Это достигается под влиянием сосудосуживающих веществ на специфические рецепторы, в результате чего происходит активация G-протеин-связанного рецептора. Его активация вызывает нисходящий каскад реакций, в результате которого происходит повышение внутриклеточного цитозольного кальция. G-протеин-связанный рецептор активизирует фосфолипазу C- β (PLC- β), мембраносвязанный фермент, который гидролизует фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат (PIP₂) на инозитол 1,4,5-трифосфат (IP₃) и 1,2-диацилглицерин (DAG). IP₃ связывается с клеточным гладким эндоплазматическим ретикулумом, в результате чего повышается уровень кальция в цитоплазме. Помимо стимуляции высвобождения кальция из эндоплазматического ретикулула, IP₃ повышает способность кальция вызывать высвобождение внутриклеточного Ca^{2+} , что запускает реакцию кальций-индуцированного выброса кальция (CICR). Чтобы еще более повысить уровень внутриклеточного кальция, сокращающие вещества также вызывают раскрытие кальций-проницаемых неселективных каналов, что также способствует прохождению внеклеточного Ca^{2+} . Все эти процессы ведут к повышению саркоплазматического Ca^{2+} , позволяя ему вступать в реакцию с кальмодулином и вызывать сокращение гладких мышц, необходимое для поддержания расслабленного состояния и для прекращения эрекции.

Существуют доказательства того, что фазические сокращения гладких мышц полового члена возникают в результате повышения уровня цитозольного Ca^{2+} , а тонические сокращения — в результате реакций CICR.

Расслабление гладких мышц: эрекция полового члена

Расслабление гладких мышц имеет важное значение для эрекции (рис. 3.2). Для расслабления гладких мышц происходит дефосфорилирование MLC под действием фосфатазы легких цепей миозина (MLCP). Такое дефосфорилирование приводит к изменению структуры головки цепи миозина, что препятствует дальнейшему перекрестному соединению с актином. Активность MLCP регулируется каскадом реакций с RhoA/Rho-киназой. Rho-киназа (серин/треонинкиназа) и RhoA (белок ГТФаза малого размера) экспрессируются гладкомышечными клетками полового члена. Их концентрация значительно повышена в пещеристых гладких мышцах, чем в гладких мышцах сосудов. Активированная Rho-киназа подавляет действие MLCP и способствует сокращению гладких мышц.

Расслабление также вызывает снижение уровня саркоплазматического Ca^{2+} , что приводит к диссоциации Ca^{2+} -кальмодулинового комплекса с MLCK. Кроме того, Ser19 в цепи миозина дефосфорилируется под действием MLCP, что приводит к диссоциации миозин-актиновой связи.

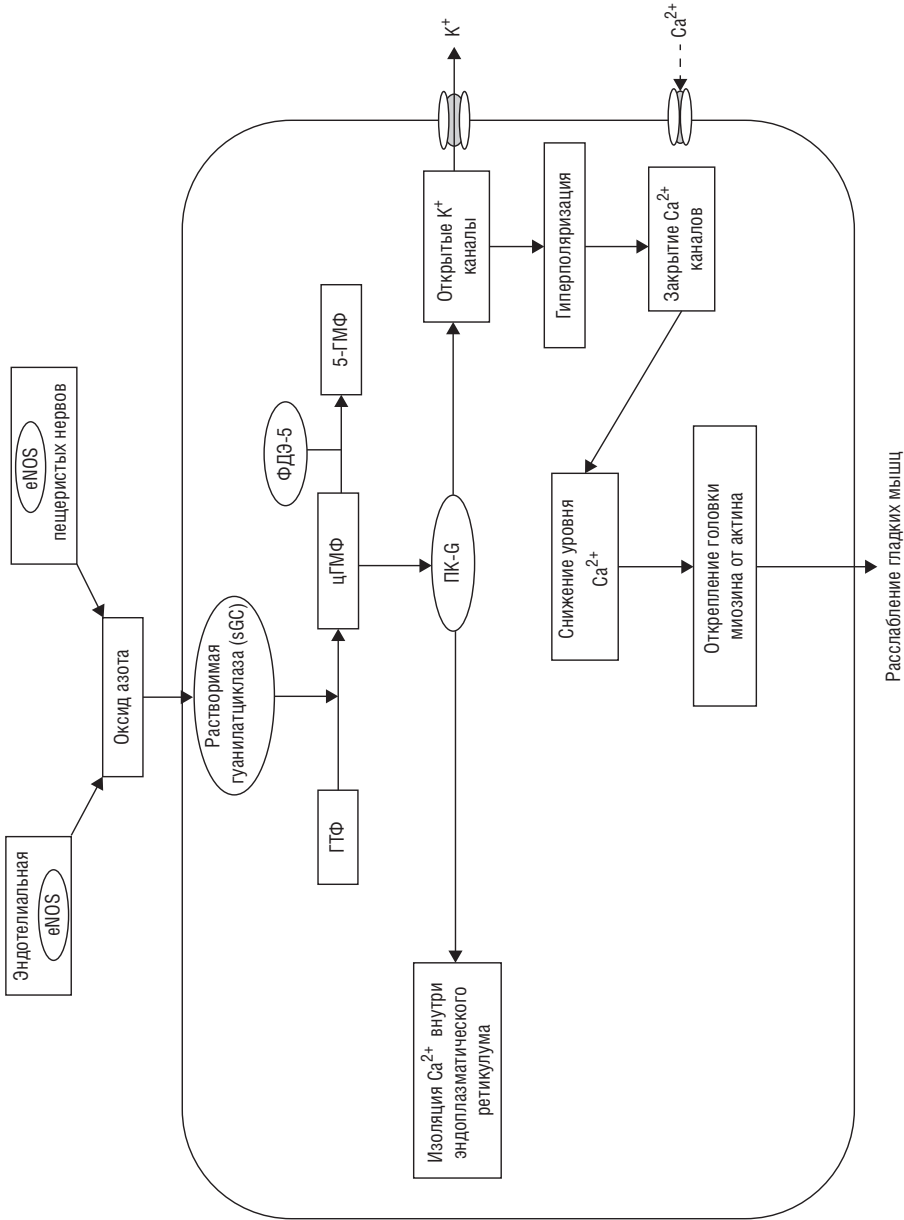


Рис. 3.2. Клеточные пути, регулирующие расслабление гладких мышц, необходимое для набухания полового члена

Расслабление гладких мышц происходит в результате воздействия нескольких вторичных факторов, в том числе циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и цГМФ. Они активируют специфические протеинкиназы, которые вызывают фосфорилирование нисходящих ионных каналов и белков. Это приводит к гиперполяризации клетки за счет раскрытия мембранных калиевых каналов, секвестрирования кальция в эндоплазматический ретикулум и подавления мембранных кальциевых каналов. Эти явления приводят к снижению уровня внутриклеточного кальция, расслаблению гладких мышц и, наконец, прекращению эрекции.

Циклический аденозинмонофосфат

Активность цАМФ регулируется различными молекулами, например простагландинами, аденозином, кокальцигенином и VIP. Его образование катализируется регуляторным ферментом аденилатциклазой, которая конвертирует АТФ в цАМФ. Основным рецептор цАМФ — протеинкиназа А (ПКА), также называемая цАМФ-зависимой киназой. Активация ПКА приводит к фосфорилированию различных целевых субстратов нисходящей реакции (выявлено более 100). ПКА состоит из двух регуляторных и двух каталитических субъединиц (R2C2). При связывании с цАМФ регуляторные субъединицы диссоциируют на R2(цАМФ)4 с свободными каталитическими субъединицами. Затем активный фермент фосфорилирует субстраты реакции.

Циклический гуанилатмонофосфат

На активность цГМФ влияют различные молекулы, например NO, монооксид углерода (СО) и натрийуретические пептиды. NO, небольшая молекула газа, может легко диффундировать в клетки, где она взаимодействует с рГЦ. рГЦ катализирует реакцию трансформации ГТФ в цГМФ. Гуанилатциклаза (ГЦ) существует в мембраносвязанной и растворимой формах. Тем не менее именно растворимая форма (рГЦ) влияет на эректильную функцию. рГЦ состоит из α - и β -субъединиц. рГЦ связывает NO из окончаний NANC с цГМФ. Протеинкиназа G, также называемая цГМФ-зависимой киназой, — это серин/треонин-специфическая протеинкиназа, которая активируется цГМФ. Она вызывает расслабление гладких мышц и стимулирует эрекцию в результате фосфорилирования целевых субстратов в каскаде реакций.

Фосфодиэстераза

Во время развития процессов передачи сигналов для возникновения эрекции происходит повышение уровня цГМФ и цАМФ в 2–3 раза от исходного. Чтобы компенсировать эффект от воздействия этих сигнальных факторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), гидролизуют цАМФ до аденозинмонофосфата (АМФ), а цГМФ — до гуанилмонофосфата (ГМФ). Существует 11 видов ФДЭ: ФДЭ-1–ФДЭ-11. В тканях пещеристых тел содержатся все виды ФДЭ, кроме ФДЭ-6, которая содержится только в тканях глаза. При этом ФДЭ-5 является основной формой ФДЭ, которая гидролизует цГМФ и прерывает ее действие. В качестве лечения ЭД применяется метод подавления действия этого фермента.

Краткое заключение

Набухание полового члена и прекращение эрекции контролируются сложной системой взаимосвязи между ЦНС и периферической нервной системой, анатомическими образованиями полового члена и нейротрансмиттерами. Эрекция зависит от перехода пещеристых и сосудистых гладких мышц от тонически сокращенного в расслабленное состояние. На этот процесс влияют различные факторы, в частности NO, который стимулирует выработку цГМФ, что, в свою очередь, активирует протеинкиназу G и раскрытие калиевых каналов. При этом происходит гиперполяризация клеток и закрытие кальциевых каналов. Такое снижение уровня цитоплазматического кальция приводит к расслаблению гладких мышц. Когда цГМФ распадается под действием ФДЭ, повышается уровень внутриклеточного кальция, и мышцы сокращаются.

Использованная литература

1. Andersson K.E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction // *Pharmacol. Rev.* 2011. Vol. 63. N. 4. P. 811–859.
2. Andersson K.E., Wagner G. Physiology of penile erection // *Physiol. Rev.* 1995. Vol. 75. N. 1. P. 191–236.
3. Awad A., Alsaid B., Bessedé T. et al. Evolution in the concept of erection anatomy // *Surg. Radiol. Anat.* 2011. Vol. 33. N. 4. P. 301–312.
4. Bosch R.J., Benard F., Aboseif S.R. et al. Penile de-tumescence: characterization of three phases // *J. Urol.* 1991. Vol. 146. N. 3. P. 867–871.
5. Dean R.C., Lue T.F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction // *Urol. Clin. North Am.* 2005. Vol. 32. N. 4. P. 379–395, v.
6. Giuliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8. Suppl. 4. P. 310–315.
7. Hong F., Haldeman B.D., Jackson D. et al. Biochemistry of smooth muscle myosin light chain kinase // *Arch. Biochem. Biophys.* 2011. Vol. 510. N. 2. P. 135–146.
8. Hsieh C.H., Liu S.P., Hsu G.L. et al. Advances in understanding of mammalian penile evolution, human penile anatomy and human erection physiology: clinical implications for physicians and surgeons // *Med. Sci. Monit.* 2012. Vol. 18. N. 7. P. RA118–EA125.
9. Janssen E. Sexual arousal in men: a review and conceptual analysis // *Horm. Behav.* 2011. Vol. 59. N. 5. P. 708–716.
10. Lin C.S., Xin Z.C., Lin G., Lue T.F. Phosphodiesterases as therapeutic targets // *Urology.* 2003. Vol. 61. N. 4. P. 685–691.
11. Lue T.F. Erectile dysfunction // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 1802–1813.
12. Lue T.F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction // *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. / ed. A.J. Wein. Philadelphia, PA: Elsevier; Saunders, 2012. P. 688–707.
13. Mouras H., Stoleru S., Bittoun J. et al. Brain processing of visual sexual stimuli in healthy men: a functional magnetic resonance imaging study // *Neuroimage.* 2003. Vol. 20. N. 2. P. 855–869.
14. Pfitzer G. Invited review: regulation of myosin phosphorylation in smooth muscle // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2001. Vol. 91. N. 1. P. 497–503.
15. Qiu X., Villalta J., Lin G., Lue T.F. Role of hydrogen sulfide in the physiology of penile erection // *J. Androl.* 2012. Vol. 33. N. 4. P. 529–535.