

УДК 612.612

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ЭРЕКЦИИ И РЕГУЛЯТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ НАД НИМИ (обзор литературы)

Е. С. Околоулак, П.И. Лобко, Я.Р. Матюк

Кафедра анатомии человека ГГМУ

В статье рассмотрены механизмы эрекции и регуляторный контроль над ними. Программа, созданная центральной нервной системой, реализуется благодаря периферическим механизмам эрекции. Основным из них является расслабление гладкомышечных элементов пещеристых тел и кавернозных артерий. Ведущим проэректильным медиатором является оксид азота (NO), эффект которого опосредован системой гуанилатциклаза - цГМФ.

Ключевые слова: эрекция, регуляция, центральная нервная система, нейроны, медиаторы, рецепторы.

The mechanisms of erection and their regulatory control surveyed in the article. The program built by central nervous system, is implemented due to peripheral mechanisms of erection. The release phenomenon of smooth-muscle devices of cavernous bodies and cavernous arteries is the basic one. The leading proerectile mediator is the oxide of nitrogen (NO), which effect is stipulated by means of a guanylatcyclasa-cGMF system.

Key words: erections, regulation, central nervous system, neurones, mediators, receptors.

Центральная нервная система, обеспечивая приспособление функций организма к условиям окружающей среды, выполняет интегрирующую роль в сексуальном поведении человека. Посредством коры головного мозга зрительные, слуховые и обонятельные раздражители создают в подкорковых центрах процессы проэректильной направленности. Тормозное влияние имеют височные доли коры, удаление которых приводит к гиперсексуальности и развитию частых эрекций [4]. Описанные процессы реализуются с помощью центральных медиаторов эрекции. Среди наиболее важных необходимо назвать серотонин, дофамин, окситоцин, вазопрессин, адренкортикотропный гормон, пролактин, норадреналин, опиаты и 7-аминоасляная кислота. На роль центра эрекции претендует медиальная преоптическая область гипоталамуса. Так, низкие концентрации дофамина, возбуждая D1-рецепторы медиальной преоптической области, стимулируют эффекты парасимпатической нервной системы и вызывают эрекцию. Длительная стимуляция дофамином нейронов медиальной преоптической области или высокая его концентрация через D2-рецепторы переключают центральную регуляцию. Активируется симпатическая нервная система, и происходит эякуляция с последующей детумесценцией [6]. Влияние медиальной преоптической области на нижележащие центры опосредовано через паравентрикулярное ядро гипоталамуса. Дофаминергические нейроны медиальной преоптической области стимулируют секрецию окситоцина клетками паравентрикулярного ядра

[7]. Низкая концентрация D2-агонистов в паравентрикулярном ядре вызывает эрекцию, высокая - препятствует и облегчает эмиссию спермы. D1-агонисты имели меньшее значение [12]. Доказано также существование окситоцинового механизма аутоактивации клеток паравентрикулярного ядра [13]. Кроме того, в процесс вовлекаются серотонинергические и холинергические структуры головного мозга [15].

Половое поведение основано на системе взаимоотношений нейрогуморальной регуляции и половых органов. Сексуальный стимул нарушает ее равновесие, передавая ей некоторый «квант энергии». Последний, многократно умножаясь, в процессе работы системы вначале обеспечивает развитие эрекции, в дальнейшем, достигнув порога выполнения функции (эякуляция), стимулирует процессы, направленные на его погашение (развитие детумесценции). Значение каждого медиатора определяется рецепторным аппаратом воспринимающей клетки. Так, один и тот же медиатор может вызвать различные эффекты. Но последовательная смена противоположных состояний обеспечивает нормальное функционирование половой системы. На всех уровнях ЦНС присутствуют как про-, так и антиэректильные рецепторы серотонина [23]. Так, возбуждение серотониновых рецепторов 1С типа вызывает эрекцию, а рецепторов 1А и 2-го типа ее угнетает и способствует эякуляции [24]. Аналогичные взаимоотношения существуют между б1- и б2-адренорецепторами [25], m- и k-рецепторами опиоидов [26]. Так, возбуждение б1 и

Околоулак Е.С. - к.м.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии человека

Лобко П.И. - д.м.н., член-корреспондент БАМН, Заслуженный деятель науки РБ, профессор кафедры нормальной анатомии БГМУ

Матюк Я.Р. - д.м.н., профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГГМУ

к-рецепторов стимулирует половое поведение, тогда как активация б₂- и m-рецепторов имеет противоположное действие. Интересно не столько их значение в отдельности, сколько взаимоотношение норадренергической и опиатной систем. Комбинация налоксона (антагониста морфина) с йохимбином (б₂-адреноблокатором) вызывает полную эрекцию. В то время как введенные поодиночке они не имели никакого влияния на здоровых добровольцев [28] и на мужчин с импотенцией [2]. Опиоиды (через т-рецепторы) угнетают центральные NO-опосредованные механизмы эрекции [3]. Эндогенный антагонист опиатов - адренокортикотропин - способствует развитию эрекции, кроме того, есть данные, что он опосредует проэректильный эффект окситоцина [11] и дофамина [14]. Антиэректильные процессы координируются медиаторами: 7-аминомасляной кислотой и пролактином. Высокие концентрации 7-аминомасляной кислоты были обнаружены в медиальной преоптической области у самцов крыс [27]. Рецепторы 7-аминомасляной кислоты найдены в парасимпатических и сакральных моторных ядрах спинного мозга [16]. Возбуждение обоих типов (А и В) рецепторов 7-аминомасляной кислоты демонстрирует прямой угнетающий эффект на сакральные преганглионарные нейроны, что позволяет рассматривать ее как ингибиторный модулятор автономных и соматических механизмов эрекции [17]. О значении пролактина говорит тот факт, что у мужчин с гиперпролактинемией снижена потенция и либидо [9]. Его эффекты связаны как с ингибцией дофаминергической активности медиальной преоптической области [2], так и антигонадотропным действием пролактина [22].

Далее рассмотрим периферические механизмы эрекции, под которыми мы понимаем процессы, связанные непосредственно с ее развитием и происходящие вне ЦНС. Последние принято подразделять в зависимости от типа их медиаторов на адренергические, холинергические и неадренергические нехолинергические (NANC - nonadrenergic noncholinergic). Именно с их помощью выполняется программа, созданная центральной нервной системой.

Как было сказано выше, симпатическая нервная система контролирует состояние покоя и процесс детумесценции. Считается, что сокращение гладкомышечных клеток кавернозных артерий опосредовано преимущественно б₂-рецепторами, в то время как в трабекулярных гладкомышечных клетках преобладают б₁-рецепторы [3]. Для обеспечения эрекции необходима релаксация обеих структур.

Известно, что холинергическая стимуляция направлена на развитие эрекции [1]. Наибольшее значение придается модулирующему влиянию пара-

симпатической системы [8]. В связи с этим предполагаются три возможных механизма ее действия:

1) выброс норадреналина может быть нарушен возбуждением мускариновых рецепторов на адренергических нервных терминалах;

2) эффект норадреналина блокируется действием NO, выпущенного эндотелием, при возбуждении последних через мускариновые рецепторы;

3) эффекту норадреналина противодействуют релаксирующие факторы холинергических нервов (NO, VIP-Vasoactive intestinal polypeptide) [18].

В последнее время стало известно, что нервная регуляция эрекции не сводится к классическому взаимодействию симпатической и парасимпатической систем. Из тканей полового члена выделена группа веществ, которые не относятся к известным медиаторам - ни к адренергическим, ни к холинергическим [18]. В связи с этим возникло понятие неадренергической нехолинергической системы. Ведущая роль среди медиаторов эрекции отводится оксиду азота. Источником NO являются эндотелий кавернозных тел. Механизм дилатирующего влияния NO на гладкомышечные клетки связан с активацией гуанилатциклазы и образованием циклического гуанозинмонофосфата. Кроме того, считается, что NO непосредственно влияет на сократительный аппарат гладкомышечных клеток, а также модулирует его чувствительность к Ca⁺⁺ [14]. Синтез NO производится NO-синтетазами, влияющим на аминокислоту аргинин с использованием молекулярного кислорода. В результате образуется аминокислота цитрулин и NO [13]. Различают NO-синтетазу эндотелия (eNOS) и нервной ткани (nNOS). Их активность зависит от парциального давления молекулярного кислорода (pO₂). В процессе эрекции pO₂ повышается с уровня, соответствующего венозной крови (35 мм рт. ст.), до 100 мм рт. ст. (то есть происходит артериализация крови) [13]. В спокойном состоянии (при низком pO₂) синтез NO резко угнетен, что блокирует релаксацию гладкомышечных клеток. Высокий уровень pO₂ восстанавливает активность NO-синтетаз.

Следующей составляющей медиаторов неадренергической нехолинергической системы являются нейропептиды. Направленность их действия связана как с развитием эрекции, так и с обратным процессом. Рассмотрим их значение и основные свойства. Семейство эндотелинов состоит из вазоконстрикторных пептидов, наиболее активным из которых является эндотелин-1 [1]. Эндотелин наряду с норадреналином считается основным медиатором процесса детумесценции. Он синтезируется эндотелием и, в меньшей степени, гладкомышечными клетками кавернозных тел [21]. Сокращения гладкомышечных клеток кавернозных

тел и одноименных артерий под действием эндотелина происходят после эякуляции, вследствие чего эрекция прекращается. Внутриклеточные эффекты эндотелина опосредованы двумя типами рецепторов: эндотелина - А и эндотелин - В, связанными с инозитол 3-фосфатным каскадом. Кроме того, эндотелин потенцирует эффекты катехоламинов. Выделяют также рецепторы эндотелин - С, активация которых приводит к секреции NO [24].

В кавернозной ткани синтезируется другой известный пептид - ангиотензин II. Интерес к нему связан с его вазоконстрикторной активностью [16]. Возбуждая рецептор на мембране гладкомышечной клетки, ангиотензин II стимулирует детумесценцию в эксперименте [18]. Кроме того, его селективный ингибитор (лазартан) вызывает эрекцию полового члена [16].

Вазоактивный интестинальный пептид (VIP) привлек внимание многих исследователей как возможный медиатор эрекции. Имеется множество работ, обнаруживших его в сосудистых и нервных структурах полового члена [9]. Было даже установлено количественное преобладание нервных волокон, содержащих вазоактивный интестинальный пептид, над адренергическими волокнами [12]. Сообщается об одновременном обнаружении вазоактивного интестинального пептида в тканях *corpus cavernosum* [15], а также парасимпатических волокнах [7]. На полосках человеческого *corpus cavernosum* [8], на препаратах огибающих вен, сокращенных под действием норадреналина [1], а также на препаратах глубокой дорсальной вены и глубокой артерии [3] вазоактивный интестинальный пептид проявлял релаксирующий эффект. Воздействие вазоактивного интестинального пептида на гладкомышечные клетки преимущественно опосредовано через аденилатциклазный механизм [5]. Вазоактивный интестинальный пептид в комбинации с фентоламином потенцирует эффект последнего [5].

Кальцитонин, мощный вазодилататор кавернозных сосудов человека, обнаружен в различных структурах полового члена [9] и при интракавернозном введении вызывает достаточный эректильный ответ. Предполагается, что в детумесценции участвует нейропептид Y [2]. Нервы, содержащие нейропептид Y, были обнаружены в тканях полового члена человека. Наибольшее их количество наблюдалось в адвентиции артериальных и венозных сосудов, а также среди кавернозных гладкомышечных клеток [19]. В человеческой кавернозной ткани был обнаружен вазопрессин в концентрации, которая в 10 раз превышает его уровень в плазме крови. Его эффекты состоят в контракционном влиянии на гладкомышечные клетки.

Широкое использование простагландина E₁ для лечения эректильной дисфункции стало возмож-

ным благодаря изучению физиологической роли эйказаноидов в механизме эрекции. В человеческом *corpus cavernosum* обнаружены различные эйказаноиды и инактивирующий их фермент. Синтез эйказаноидов угнетается гипоксией тканей кавернозных тел полового члена [9]. Простагландин E₁; обладает релаксирующим эффектом [10], а также препятствует выбросу норадреналина из адренергических окончаний. Его внутриклеточным посредником выступает аденилатциклазная система. Простагландин E₁ имеет противоположный модулирующий эффект на адренергические волокна [11], а тромбоксан TxA₂ является констриктором гладкомышечных клеток [12].

Среди известных биологически активных веществ обращают на себя внимание гистамин и серотонин. Тучные клетки, которые синтезируют гистамин, были обнаружены в кавернозной ткани человека [3]. Возможен также его синтез эндотелием [4]. Посредством H₁-рецепторов гистамин вызывает контракцию гладкомышечных клеток, а через H₂-рецепторы - релаксацию [5]. Кроме того, гистамин, возможно, стимулирует выброс NO [13] эндотелием и способен препятствовать выбросу норадреналина [17]. АТФ и аденозин являются важными медиаторами неадренергической холинергической - системы в кавернозной ткани. АТФ и аденозин [1] вызывают у собак повышение внутрикавернозного давления и эрекцию при интракавернозном введении.

Итак, система регуляции обеспечивает согласование всех фаз эрекции. Факторы, направленные на релаксацию гладкомышечных структур полового члена, вызывают повышение внутрикавернозного давления и эрекцию. Контрактильные вещества, наоборот, обеспечивают детумесценцию и поддержание состояния покоя. Мишенью их действия выступают гладкомышечные структуры полового члена, которые функционируют как единый комплекс. Особые межклеточные контакты (нексусы) обеспечивают межклеточный обмен ионов и вторичных мессенджеров, чем регулируют состояние сократительного аппарата соседних клеток. В связи с этим нексусы интенсивно изучаются в последнее время, и особенно для лечения эректильной дисфункции в рамках генной терапии [1,9,20].

Выводы

В статье рассмотрены механизмы эрекции и регуляторный контроль над ними. Эротические стимулы посредством коры головного мозга создают в базальных ганглиях процессы проэректильной направленности. Программа, созданная центральной нервной системой, реализуется благодаря периферическим механизмам эрекции. Основным из них является расслабление гладкомышечных элементов пещеристых тел и кавернозных ар-

терий. Ключом к возникновению последней является концентрация свободного саркоплазматического кальция. Медиаторы эрекции действуют через ее снижение, а их антагонисты, напротив, вызывают повышение последней. Основным проэректильным медиатором является оксид азота (NO), эффект которого опосредован системой гуанилатциклаза - цГМФ. Вазоактивный интестинальный пептид и простагландин E1 играют дополнительную роль посредством аденилатциклазной системы. Среди их антагонистов необходимо назвать эндотелин, вазопрессин, кальцитонин и нейропептид Y. Интерес представляют механизмы регуляции кальциевой чувствительности, а также функционирование особых межклеточных контактов - нексусов. Фазные изменения в деятельности системы регуляции и соответственные колебания гладкомышечного тонуса обеспечивают согласованное течение эрекции.

Надеемся, что понимание механизмов эрекции обеспечит новые успехи и перспективы в лечении эректильной дисфункции.

Литература

1. Бойко Н. И. Кровоснабжение полового члена и гемодинамика эрекции // Сексология и андрология. - 1996. - №3. - С. 6-12.
2. Aniasson U., Rejal M., Elde R., Meister B. Vesicular acetylcholine transporter (VAChT) protein: a novel and unique marker for cholinergic neurons in the central and peripheral nervous systems // J. Comp. Neurol. - 1997. - V.378. - P. 454.
3. Effects of sildenafil on the relaxation in human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activateis of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes. // Ballrd S.A., Gingell C.J., Tang K. et al. J. Urol. - 1998. - V.159. - P. 2164.
4. Bumett A L Oral pharmacotherapy for erectile dysfunction: current perspectives. // Urology. - 1999. - V.54. - P. 392.
5. Christ G. J., Brink P. R. Analysis of the presence and physiological relevance of subconducting states of Connexin 43-derived gap junction channels in cultured human corporal vascular smooth muscle cells. // Circ. Res. - 1999. - V.84. - P. 797.
6. Intracorporal injection of hSlo cDNA in rats produces physiologically relevant alteration in penile function. //Christ G.J., Rehman J., Day N. et al. Am. J. Physiol. - 1998. - V. 275. - H. 600.
7. Effect of angiotensin II on corpus cavernosum smooth muscle in relation to nitric oxide environment: in vitro studies in canies. // Comiter C. V., Sullivan M. P., Yalla S. V., Kifor I. Int. J. Import. Res. - 1997. - V.9. - P. 135.
8. Adrenergic receptors on smooth muscle cells isolated from human penile corpus cavernosum. //Costa P. M., Vassal L. Sarrazin B. et al. J. Urol. - 1993. - V150. - P.859-863.
9. DailW. G., GalindoR., LeybaL., Barba V. Denervation-induced changes in perineural plexuses in the magor pelvic ganglion of the rat: immunohistochemistry for vasoactive intestinal polypeptide and tyrosine hydroxylase and histochemistrv for NADPH-diaphorase. // Cell Tiss.Res. - 1997. - V.287. - P. 315.
10. Dausse J. P., Lerich A., Yablonsky F. Patterns of messenger RNA expression for 61-adrenoreceptor subtypes in human corpus cavernosum. // J. Urol. - 1998. - V.160. - P. 597.
11. Davis B., Chappie C., Williams R. The 61-adrenoreceptor mediates contraction in human erectile tissue. // Eur. Urol. - 1999. - V.35. - P. 102.
12. Dousa T. P. Cyclic -3,5-nucleotide phosphodiesterase isoenzymes in cell biology pathophysiology of the kidney // Kidney Int. - 1999. - V.55. - P. 29
13. Hedlund H., Aim P., Andersson K.E. NO Synthase in cholinergic nerves and NO-induced relaxation in rat isolated corpus cavernosum// Br.J. Pharmacol. - 1999. - V.127. - P. 349
14. Calcium movements, distribution, and function in smooth muscle. // Karaki H., Ozaki H., Hori M. et al. Pharmacol. Rev. - 1997. -

- V.49 - P. 157.
15. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. // Kifor I., Williams G. N., Vickers M. A. J. Urol - 1997. - V.157. - P. 1920.
16. Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and on channels. //Kuriyama H., Kitamura K., Itoh T., Inoue R. Physiol. Rev. - 1998. - V.78. - P. 811.
17. Molecular biological characterisation of phosphodiesterases 3 and 5 in human corpus cavernosum penis. // Kuthe A, Stief C. G., Mger H. J. et al. Eur. Urol. - 1999a. - V.35. - P. 102.
18. Melis M. R., Succu S., Argiolas A. Prevention by morphine of N-methyl-D-aspartatic acid-induced penile erection and yawning: involvement of nitric oxide. // Brain Res. Bull. - 1997. - V.44. - P. 689
19. Argiolas A Prevention by morphine of apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning: involvement of nitric oxide.// Melis M.R., Succu S., Iannucci U. NaunynSchmiedebergs Arch. Pharmacol. - 1997. - V.355. - P. 595
20. Argiolas A Prevention by morphine of apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning: involvement of nitric oxide. // Melis M R., Succu S., Iannucci U. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. - 1997. - V.355. - P. 595.
21. Effects of IC351 on erectile response to visual sexual stimulation. // Meuleman E., Nijeholt G., Slob K. et al. J. Urol. - 1999. - 1619. - supplement 212 (abstract 814).
22. Park J. K., Kim S. Z., Kim S. H. et al. Renin angiotensin system in rabbit corpus cavernosum: functional characterization of angiotensin II receptors. // Park J. K., Kim S. Z., Kim S. H. et al. J. Urol. - 1997. - V. 158. - P. 653.
23. 5-HT1A and 5-HT1C/1D receptor agonists produce reciprocal effects on male sexual behavior of rhesus monkeys // Pomerantz S. M., Hepner V., Wertz J. M. Eur.J. Pharmacol. - 1993. - V. 243. - P. 227-234.
24. Intracavernous pressure responses to physical and electrical stimulation of the cavernous nerve in rats. //Rehman J., Christ G. Melman A. Fleischmann J. Urology. - 1998. - V. 51. - P. 640.
25. Localization of androgen receptor in nitric oxide synthase- and vasoactive intestinal polypeptide-containing neurons of the magor pelvic ganglion innervating the rat penis. //Schirar A., Chang C., Rousseau J. P. J. Neuroendocrinol. - 1997. - V. 454. - P. 378.
26. The effect of the specific phosphodiesterase (PDE) inhibitors on human and rabbit cavernous tissue in vitro and in vivo. // Stief C. G., Becker A., Truss M. C. J. Urol. - 1998. - V. 159. - P. 1390.
27. Localization of NADPH-diaphorase and vasoactive intestinal polypeptide-containing neurons in the efferent pathway to the rat corpus cavernosum. // Tamura M., Kagau'a K., Tsuruo Y. Eur. Urol. - 1997. - V. 32. - P. 100.
28. Oxytocinergic and serotonergic innervation of identified lumbosacral nuclei controlling penile erection in the male rat. // Tang Y., Rampin O., Galas A. Neuroscience. - 1998. - V. 82. - P.241.

Summary

MODERN VIEWS ON MECHANISMS OF ERECTION AND THEIR REGULATORY CONTROL

(literary review)

Okolokulak E. S., Lobko P.I., Matyuk Ya. R.

The mechanisms of erection and their regulatory control surveyed in the article. The program built by central nervous system, is implemented due to peripheral mechanisms of erection. The release phenomenon of smooth-muscle devices of cavernous bodies and cavernous arteries is the basic one. The leading proerectile mediator is the oxide of nitrogen (NO), which effect is stipulated by means of a guanylatcyclasa-cGMF system.