

# Гемодинамика в кавернозных артериях у обезьян при фармакологической стимуляции эрекции. Сравнение с человеком

С.В. Иванов<sup>1,2</sup>, Р.С. Овчинников<sup>1</sup>, Б.Ю. Александров<sup>1</sup>, Г.П. Кирющенко<sup>1</sup>, Н.Д. Прудников<sup>1</sup>, Р.И. Маришин<sup>1</sup>, А.В. Краснов<sup>2</sup>, С.С. Иванов<sup>1</sup>, В.М. Митрохин<sup>3</sup>, Ю.А. Матвиенко<sup>1</sup>, И.А. Пятницкий<sup>1</sup>, Е.Ю. Харламов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр при ЗАО «Ростагроэкспорт». Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д.7.

<sup>2</sup> Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», Россия, 125315, Москва, ул. Часовая, д.20.

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>4</sup> Университет г. Осло, департамент информатики, Норвегия, Осло, район Северный Акер, 0316 Осло

Ответственный за контакт с редакцией: Иванов Сергей Валерьевич, ivsv55@mail.ru

**Введение.** В настоящее время остается актуальным изучение механизмов эрекции полового члена. Однако есть трудности проведения инвазивных исследований у человека.

**Цель.** Изучить у обезьян динамику кровотока в кавернозных артериях с инвазивным измерением внутрикавернозного и системного давлений во время фармакологической пробы.

**Материалы и методы.** Исследованы 13 обезьян (павианы анубис) и 15 пациентов с нормальной эректильной функцией. Всем проведена фармакодуплерография полового члена с внутрикавернозным введением 10 мкг алпростадил (простагландин E1). Исследование обезьян проводилось в состоянии наркоза. У 11 из 13 обезьян измерялось внутрикавернозное давление (ВКД) и давление в общей бедренной артерии.

**Результаты.** Динамика кровотока в кавернозной артерии у обезьян в изучаемых фазах была аналогична динамике кровотока у человека. После введения алпростадил увеличивалась систолическая скорость ( $V_{\text{сист}}$ ), появлялся кровоток в диастолу с увеличением скорости ( $V_{\text{диаст}}$ ), уменьшался индекс резистентности (RI). Через  $117 \pm 23$  сек в группе обезьян и через  $227 \pm 31$  сек в группе пациентов  $V_{\text{сист}}$ ,  $V_{\text{диаст}}$  и средняя скорость ( $V_{\text{сред}}$ ) начинали уменьшаться, а RI – увеличиваться. Через  $342 \pm 66$  сек у обезьян и через  $1180 \pm 116$  сек у пациентов появлялся ретроградный кровоток в диастолу, возникало прогрессивное увеличение  $V_{\text{сист}}$  и уменьшение  $V_{\text{сред}}$  до значений в покое. Наибольшее значение  $V_{\text{сред}}$  у обезьян наблюдалось при внутрикавернозном давлении (ВКД), равном  $39,8 \pm 3,7$  мм рт.ст. и средним артериальном давлении (АД) –  $77,7 \pm 3,1$  мм рт.ст. Ретроградный кровоток в диастолу возникал при превышении ВКД над диастолическим АД (ДАД). При максимальной скорости ретроградного кровотока ВКД было равно  $77,6 \pm 5,2$  мм рт.ст., а ДАД –  $65,5 \pm 3,3$  мм рт.ст. Значения линейной скорости кровотока у обезьян достоверно не отличались от людей во всех изучаемых фазах эрекции.

**Заключение.** Динамика кровотока в кавернозной артерии у обезьян в процессе эрекции аналогична динамике кровотока у человека. Динамика кровотока связана с динамикой градиента давления между средним системным АД и ВКД. Ретроградный кровоток в диастолу возникает при превышении ВКД над диастолическим АД.

**Ключевые слова:** обезьяны, фармакодуплерография полового члена, скорости кровотока, кавернозная артерия, внутрикавернозное давление, ретроградный диастолический кровоток.

**Для цитирования:** Иванов С.В., Овчинников Р.С., Александров Б.Ю., Кирющенко Г.П., Прудников Н.Д., Маришин Р.И., Краснов А.В., Иванов С.С., Митрохин В.М., Матвиенко Ю.А., Пятницкий И.А., Харламов Е.Ю. Гемодинамика в кавернозных артериях у обезьян при фармакологической стимуляции эрекции. Сравнение с человеком. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):42-48

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-42-48

## Hemodynamics in penile cavernosal arteries during pharmacologically induced erection in monkeys in comparison to humans

S.V. Ivanov<sup>1,2</sup>, R.S. Ovchinnikov<sup>1</sup>, B.Yu. Alexandrov<sup>1</sup>, G.P. Kiryuschenkov<sup>1</sup>, N.D. Prudnikov<sup>1</sup>, R.I. Marishin<sup>1</sup>, A.V. Krasnov<sup>2</sup>, S.S. Ivanov<sup>1</sup>, V.M. Mitrohin<sup>3</sup>, Yu.A. Matvienko<sup>1</sup>, I.A. Pyatnitskiy<sup>1</sup>, E.Yu. Kharlamov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medical centre «RostAgroExport», Ivankovskoe Shosse 7, Moscow, 125367, Russia

<sup>2</sup> National hospital centre of «Russian Railways» JSC, 20, Chasovaya Str., Moscow, 125315, Russia

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

<sup>4</sup> University of Oslo, Department of Computer Science, University of Oslo, P.O. Box 1072 Blindern 0316 Oslo

Contacts: Ivanov Sergey Valerievich, ivsv55@mail.ru

**Introduction.** Currently, studying of penile erection mechanisms continues to be relevant. However, invasive methods of examination in humans present some difficulties. In this connection assessment of blood flow in cavernosal arteries was performed in monkeys, by means of invasive measurement of intracavernosal pressure and systemic blood pressure during pharmacologically induced erection.

**Materials and methods.** 13 monkeys (anubis baboon) and 15 patients with normal erectile function were examined using doppler ultrasonography after intracavernosal injection of alprostadil (10 mg). All monkeys were sedated before examination. In 11 monkeys intracavernosal pressure (ICP) and pressure in common femoral artery were measured.

**Results.** Blood flow dynamics in cavernosal artery in monkeys was similar to blood flow dynamics in humans. After injection of alprostadil (prostaglandin E1), peak systolic velocity (PSV) increased, blood flow in diastole was present with increase of end diastolic velocity (EDV), resistive index (RI) decreased. In group of monkeys after  $117 \pm 23$  sec and in group of patients after  $227 \pm 31$  sec after injection PSV, EDV and mean velocity ( $V_{\text{mean}}$ ) started to decrease and RI started to increase. After  $342 \pm 66$  sec in group of monkeys and after  $1180 \pm 116$  sec in group of patients diastolic backflow was present, PSV increased and EDV decreased progressively down to the values common for the flaccid state of the penis. The maximum  $V_{\text{mean}}$  in monkeys was seen at ICP of  $39,8 \pm 3,7$  mm Hg and mean arterial pressure  $77,7 \pm 3,1$  mm Hg. Backflow in diastole appeared when ICP exceeded diastolic arterial pressure (DAP). At maximal velocity of backflow ICP was  $77,6 \pm 5,2$  mm Hg, and DAP was  $65,5 \pm 3,3$  mm Hg. Linear blood flow velocity in monkeys was not significantly different from values measured in humans in all phases of erection that were examined.

**Conclusions.** Blood flow dynamics in cavernosal artery of a monkey during erection are similar to blood flow dynamics of a human. Blood flow dynamics are associated with pressure gradient between mean systemic blood pressure and ICP. Diastolic backflow appears when ICP exceeds DAP.

**Key words:** monkeys, penile pharmac doppler ultrasound, intracavernosal injection, blood flow velocity, cavernosal artery, intracavernosal pressure, diastolic backflow.

**For citation:** Ivanov S.V., Ovchinnikov R.S., Alexandrov B.Yu., Marishin R.I., Kiryuschenkov G.P., Prudnikov N.D., Mitrohin V.M., Krasnov A.V., Ivanov S.S., Matvienko Yu.A., Pyatnitskiy I.A., Kharlamov E.Yu. Hemodynamics in penile cavernosal arteries during pharmacologically induced erection in monkeys in comparison to humans. Experimental and clinical urology 2020;(2):42-48

## ВВЕДЕНИЕ

У человека достаточно хорошо изучены характеристики кровотока в кавернозных артериях во время фармакологических проб с помощью ультразвуковых методов исследования. Разработаны нормативы значений скоростей кровотока, выявлены феномены появления кровотока в диастолу в фазе наполнения, появления ретроградного диастолического кровотока в стадии полной эрекции [1-4]. Есть теоретические объяснения характера изменений кровотока, но отсутствуют сопоставления показателей кровотока с динамикой системного и внутрикавернозного давлений (ВКД). Очевидно, что есть трудности с инвазивным измерением ВКД у человека при фармакологической пробе. В то же время это можно сделать в экспериментах на обезьянах. Попытки изучения механизма эрекции на обезьянах с измерением кровотоков и ВКД предпринимались и ранее, но не было сопоставлений динамики показателей кровотока с динамикой ВКД и системного артериального давления (АД) в течение всего процесса эрекции [5-12].

В связи с этим, целью настоящего исследования являлось изучение динамики показателей кровотока в кавернозной артерии в зависимости от динамики ВКД и системного артериального давления при фармакологической эрекции у обезьян и сравнение полученных показателей кровотока с таковыми у человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели в исследование включили группу обезьян и группу людей. Группа обезьян состояла из 13 самцов – павианов анубис в возрасте 10-12 лет, весом от 22 до 27 кг. В группу людей включили 15 пациентов (42,3±1,7 лет) с первоначальной эректильной дисфункцией, но у которых была получена полная нормализация эректильной функции после курса специальных тренировок мышц таза [14].

Исследование обезьян проводилось в специальной операционной ФГБУН «НИИ медицинской приматологии» (г. Сочи). Данное исследование было одобрено этической комиссией института.

Во время исследования обезьяны находились в состоянии наркоза на спонтанном дыхании. Вводный наркоз проводился в изоляторе. Внутримышечно вводилась комбинация препаратов: Золетил (тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид) и Ксила (ксилазина гидрохлорид) в средних терапевтических дозах в расчете на вес животного (Ксила 2,0–2,2 мл, Золетил 0,8–1,1 мл). Интраоперационно сразу же после доставки животного налаживалась седация в виде постоянной внутривенной инфузии Пропофола 80–100 мг/час через перфузор. Каждые 90 минут или по мере необходимости, а также перед отправкой в изолятор проводилась добавочная седаналгезия препаратами Золетил + Ксила, вводимых внутримышечно в дозах составляющих половину от

дозы вводного наркоза. Оценка адекватности анестезии, показателей дыхания и гемодинамики проводилась по общеклиническим критериям и показаниям кардиомонитора (сатурация кислорода – SatO<sub>2</sub>, инвазивное и неинвазивное артериальное давление, ЭКГ в 3-х отведениях, частота дыхательных движений – ЧДД).

Всем обезьянам проводилась фармакологическая проба с введением 10 мкг аллпростадил (простагландин E1) в кавернозное тело. Во время пробы проводилось исследование кровотока в одной из кавернозных артерий на ультразвуковом сканере CX50 (Philips, Нидерланды). Измерение скорости кровотока проводилось с максимально короткими интервалами в течение 20–25 мин после введения препарата.

У 11 из 13 обезьян инвазивно мониторировалось системное АД и внутрикавернозное давление. Системное АД измерялось в общей бедренной артерии с введением артериального катетера артериофикс (ООО «Б.Браун Медикал», Россия). ВКД измерялось с использованием идентичного катетера, введенного в кавернозное тело. Регистрация давлений проводилась с использованием анестезиологического монитора Philips IntelliVue MP50 (Philips, Нидерланды) с дискретизацией записи 1 Гц и параллельно с помощью АЦП PowerLab (ADInstruments, Австралия) с дискретизацией 1кГц. Данные предоставлялись в числовом и графическом виде.

Группа здоровых людей была обследована в медицинском центре при ЗАО «РостАгроЭкспорт» [13]. Всем была проведена фармакодоплерография кровотока в кавернозной артерии с использованием ультразвукового сканера EPIC 7 (Philips, Нидерланды). Измерение скорости кровотока также проводилось с максимально короткими интервалами в течение 25–30 мин после введения 10 мкг аллпростадил.

В обеих группах в процессе эрекции анализировалась непрерывная динамика систолической (V<sub>сист</sub>), диастолической (V<sub>диаст</sub>), средней (V<sub>сред</sub>) скоростей кровотока, резистивного индекса (RI, RI= (V<sub>сист</sub> – V<sub>диаст</sub>)/V<sub>сист</sub>). Помимо этого вычислялись средние значения показателей в состоянии покоя, фазе наполнения, фазе полной эрекции [1].

У обезьян динамика давлений сопоставлялась с динамикой значений показателей кровотока.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Access 2003, Microsoft Excel 2003. Средние значения представлены в виде M±m, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Нормальность распределения определяли с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова, асимметрии и экспресса, построение графиков распределения [14]. Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента [14]. Данные считались статистически достоверными при значении p<0,05. ■

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

У всех обезьян в фармакологической пробе были получены аналогичные человеку изменения характера кровотока в кавернозной артерии (рис.1) [1-3].

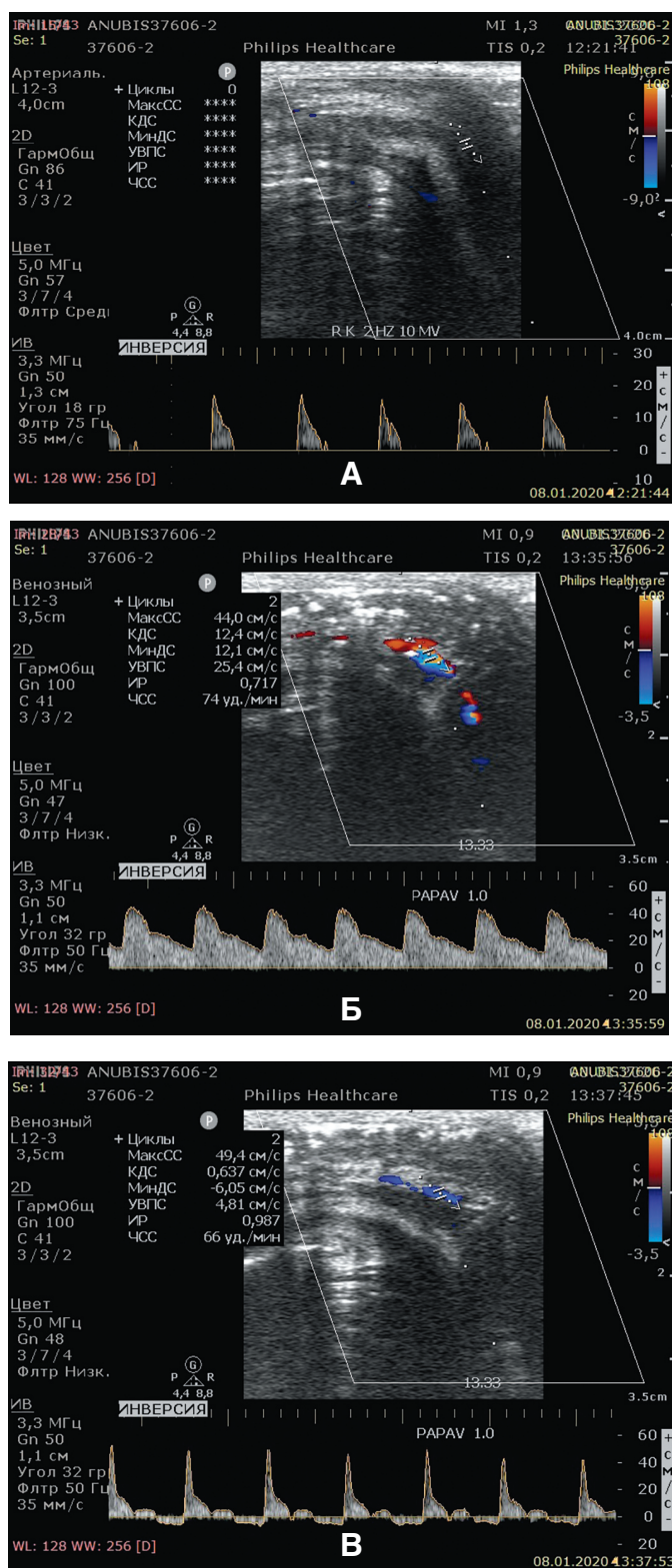


Рис. 1. Допплерограммы кровотока в кавернозной артерии у обезьяны: А) – в состоянии покоя, Б) – после внутрикавернозного введения 10 мкг алпростадил в фазе наполнения, В) – в фазе полной эрекции.  
 Fig. 1. Doppler ultrasonography of blood flow in cavernous artery of a monkey: А) in flaccid state, Б) after intracavernosal injection of alprostadil (10 mg) during tumescence, В) in a fully erect penis

В состоянии покоя кровотоков наблюдался только в систолу (рис. 1 А), после введения алпростадил увеличивалась систолическая скорость и появлялся антеградный кровоток в течение всей диастолы (рис. 1 Б), а в фазе полной эрекции возникал ретроградный диастолический кровоток (рис. 1 В).

Пример непрерывной динамики значений показателей кровотока в течение всей фармакологической пробы у обезьяны представлен на рисунке 2.

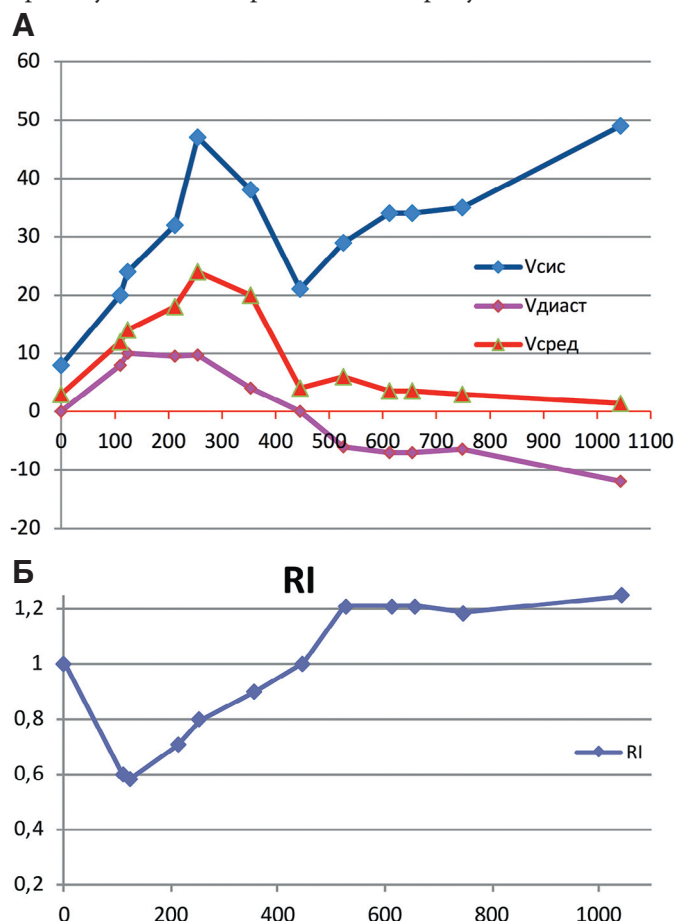


Рис. 2. А) Динамика систолической (Vсис), диастолической (Vдиаст) и средней (Vсред) скоростей кровотока в см/с и Б) резистивного индекса в относ. ед. (RI) во время фармакологической пробы у обезьяны. По горизонтальной оси – время от начала введения 10 мкг алпростадил (сек.). При времени, равном нулю, значения показателей соответствуют состоянию покоя до пробы

Fig.2. А) Changes in peak systolic velocity PSV, end diastolic velocity EDV, mean flow velocity Vmean (cm/s), and Б) changes in resistive index RI during pharmacologically induced erection in a monkey. On the horizontal axis is shown time after injection (sec.) of alprostadil (10 mg). With time at zero all variables correspond to those in flaccid state before injection

После введения препарата наблюдалось увеличение систолической (Vсис), диастолической (Vдиаст) и соответственно средней (Vсред) скоростей кровотока (рис. 2 А). В этот период начинал уменьшаться резистивный индекс (RI), отражающий периферическое сосудистое сопротивление (рис. 2 Б). С определенного момента времени скорости начинали уменьшаться, а резистивный индекс возрастать. В среднем в группе обезьян это время составляет 117±23 сек. от момента введения фармакологического агента. Дальнейшая динамика процесса сопровождалась уменьшением скорости анте-

градного кровотока в диастолу до нуля, и затем появления ретроградного диастолического кровотока. Появление ретроградного кровотока в диастолу происходило в среднем через  $342 \pm 66$  сек. С этого момента наблюдалось увеличение систолической скорости и постепенное уменьшение средней скорости кровотока до исходных в состоянии покоя значений. Ретроградный диастолический кровоток, свидетельствующий о нормальной функции вено-окклюзионного механизма, возник у 11 из 13 обезьян. У 2 обезьян сохранялся антеградный диастолический кровоток до конца пробы.

Пример динамики значений показателей кровотока у человека представлен на рисунке 3.

На рисунке 3А видно, что динамика скоростей кровотока у человека такая же, как у обезьяны, показанная на рисунке 2: сначала значения скоростей увеличивались, затем также с определенного момента уменьшались и появлялся ретроградный кровоток в диастолу. Параллельно с прогрессивным увеличением скорости ретроградного диастолического кровотока увеличивалась систолическая скорость. Динамика RI также не отличалась от таковой у обезьян. В отличие от группы обезьян, в группе людей, максимальное увеличение скорости и появление ретроградного диастолического кровотока происходило через более длительное время –  $227 \pm 31$  сек ( $p < 0,05$ ) и  $1180 \pm 116$  сек ( $p < 0,01$ ) соответственно.

В изучаемых группах сравнили средние значения показателей кровотока в покое и в различных фазах эрекции. В группе обезьян результаты анализировались только у 11 особей с наличием ретроградного диастолического кровотока. Результаты представлены в таблице № 1.

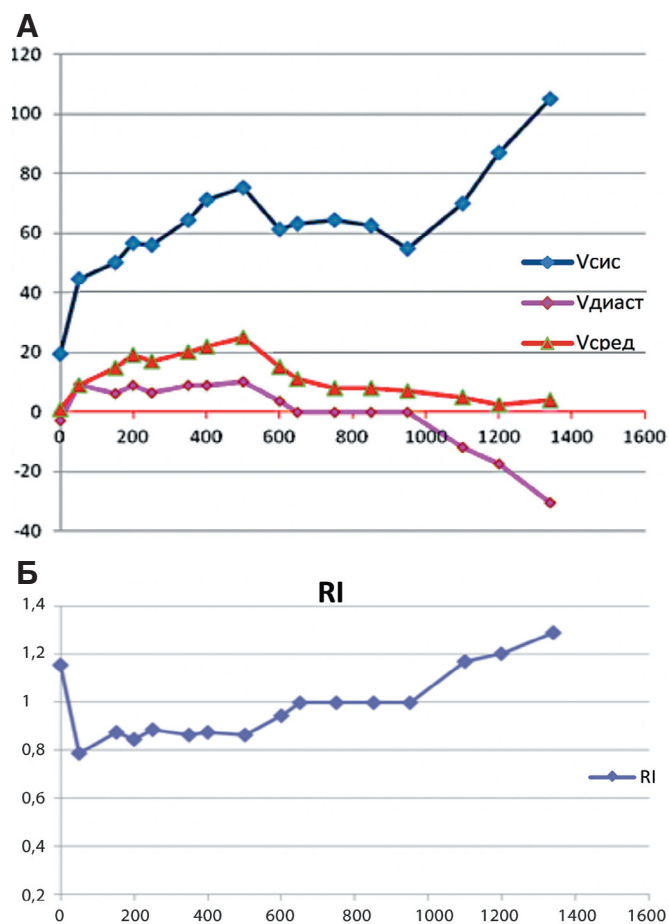


Рис. 3. А) Динамика систолической (Vсис), диастолической (Vдиаст) и средней (Vсред) скоростей кровотока в см/с и Б) резистивного индекса в относ. ед. (RI) во время фармакологической пробы у человека. По горизонтальной оси – время от начала введения 10 мкг алпростадил (сек.). При времени, равном нулю, значения показателей соответствуют состоянию покоя до пробы. Fig. 3. А) Changes in peak systolic velocity PSV, end diastolic velocity EDV, mean flow velocity Vmean (cm/s), and Б) changes in resistive index RI during pharmacologically induced erection in a human. On the horizontal axis is shown time after injection (sec.) of alprostadil (10 mg). With time at zero all variables correspond to those in flaccid state before injection.

**Таблица 1. Значения показателей кровотока (M±m) в кавернозной артерии полового члена во время фармакологической пробы в группе обезьян (11) и группе людей (15)**

**Table 1. Blood flow variables (mean ± SEM) in penile cavernosal artery during pharmacologically induced erection, in monkeys (11), and in humans (15)**

Параметр Parameter	Обезьяны (n=11) Monkeys (n=11)	Люди (n=15) Patients (n=15)	p
<b>Покой до пробы / Flaccid state before injection</b>			
V сис., см/с PSV, cm/s	14,5 ± 3,27	10,5 ± 0,52	>0,05
V диаст., см/с EDV, cm/s	-0,09 ± 0,3	-0,94 ± 0,31	>0,05
V сред., см/с Vmean, cm/s	4,06 ± 2,1	1,29 ± 0,10	>0,05
RI	0,98 ± 0,33	1,08 ± 0,03	>0,05
<b>Максимальное увеличение кровотока (фаза наполнения) / Maximal blood flow increase (tumescence phase)</b>			
V сис., см/с PSV, cm/s	47,1 ± 7,1	33,2 ± 2,1	>0,05
V диаст., см/с EDV, cm/s	9,9 ± 2,1	9,1 ± 0,7	>0,05
V сред., см/с Vmean, cm/s	22,4 ± 3,2	15,4 ± 1,0	>0,05
RI	0,77 ± 0,03	0,73 ± 0,01	>0,05
Время пика, сек Time-to-peak, sec	117 ± 23	227 ± 31	<0,05
<b>Фаза полной эрекции / Full erection phase</b>			
V сис., см/с PSV, cm/s	53,0 ± 10,8	50,2 ± 4,4	>0,05
V диаст., см/с EDV, cm/s	-7,4 ± 0,9	-4,5 ± 1,28	>0,05
V сред., см/с Vmean, cm/s	6,2 ± 2,5	6,6 ± 0,65	>0,05
RI	1,18 ± 0,03	1,08 ± 0,02	<0,05
Время достижения ретроградной V диаст., сек Time to diastolic backflow, (sec)	342 ± 66	1180 ± 116	<0,01

Из таблицы видно, что средние значения линейной скорости кровотока в группе обезьян достоверно не отличались от таковых в группе людей во всех фазах эрекции. Систолическая скорость у обезьян в состоянии покоя составляла  $14,5 \pm 3,27$  см/с, в фазе наполнения –  $47,1 \pm 7,1$  см/с, в фазе полной эрекции –  $53,0 \pm 10,8$  см/с. Средняя скорость кровотока у обезьян в фазе наполнения увеличилась с  $4,06 \pm 2,1$  до  $22,4 \pm 3,2$  см/с, то есть в среднем в 5,5 раз.

Как было уже показано ранее, различия с людьми наблюдались только во временах достижения максимальных значений скоростей и момента возникновения ретроградного диастолического кровотока, которые у человека были достоверно больше. Это можно объяснить меньшими размерами полового члена у обезьян и, в связи с этим, более быстрым наполнением.

Для исследования механизмов наполнения полового члена была сопоставлена динамика средней скорости кровотока, которая является эквивалентом объемной скорости, с динамикой ВКД и среднего системного давления. Пример динамики этих параметров у обезьяны показан на рисунке 4.

На рисунке 4 А видно, что после введения фармакологического агента наблюдается увеличение ВКД с

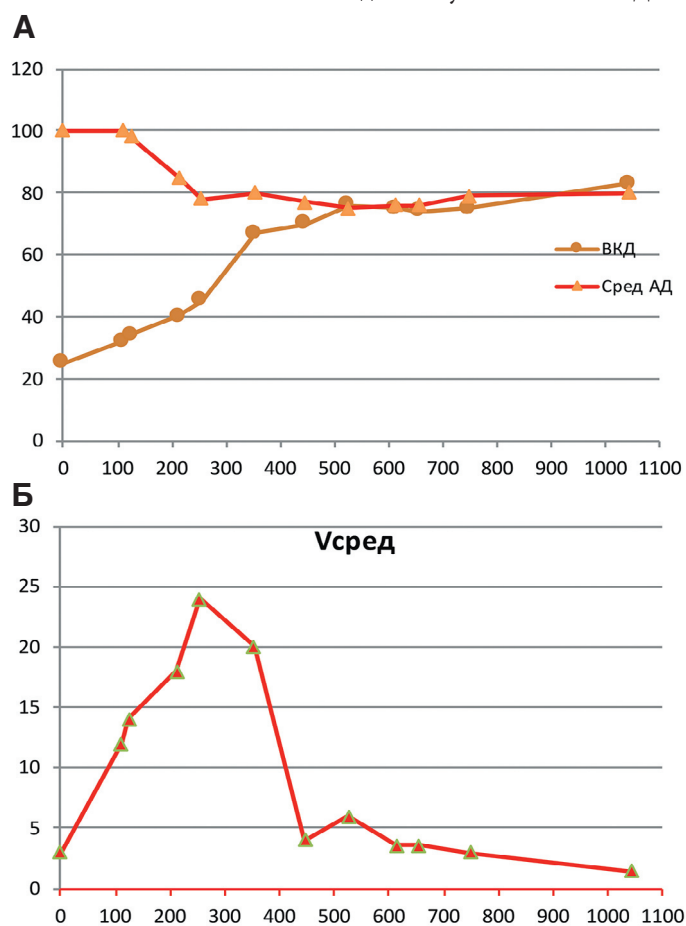


Рис. 4. А) Динамика среднего системного АД и ВКД в мм рт.ст., Б) динамика средней скорости кровотока в см/с. у обезьяны. По горизонтальной оси – время в сек от начала введения алпростадил (10 мкг)

Fig. 4. A) Changes in mean systemic blood pressure and intracavernosal pressure (mm Hg), B) changes in mean blood flow velocity (cm/s). On the horizontal axis is shown time after injection (sec) of alprostadil (10 mg)

25 мм рт.ст. в состоянии покоя до стабилизации на уровне 75-80 мм рт.ст. Среднее системное давление снизилось со 100 мм рт.ст. и стабилизировалось на уровне около 80 мм рт.ст.. Снижение среднего АД связано с попаданием алпростадил в общее русло кровообращения и снижением сосудистого сопротивления всего организма.

Можно наблюдать, что нарастание средней скорости кровотока происходит при большом градиенте давлений между средним системным АД и ВКД (рис.4Б). Наибольшее значение средней скорости ( $22,4 \pm 3,2$  см/с) в группе обезьян наблюдалось при ВКД, равном  $39,8 \pm 3,7$  мм рт.ст. и средним АД –  $77,7 \pm 3,1$  мм рт.ст.

Когда ВКД увеличивается до уровня среднего АД и значения становятся практически равными, значения средней скорости становятся практически такими же, как в покое ( $4,06 \pm 2,1$  см/с в покое,  $6,2 \pm 2,5$  см/с – в фазе полной эрекции ( $p > 0,05$ )).

Для выявления характера динамики кровотока в диастолу в процессе эрекции проводилось сопоставление динамики ВКД и среднего диастолического АД (ДАД) с динамикой диастолической скорости кровотока. Пример типичной динамики у той же обезьяны (рис. 3 и 4) показан на рисунке 5.

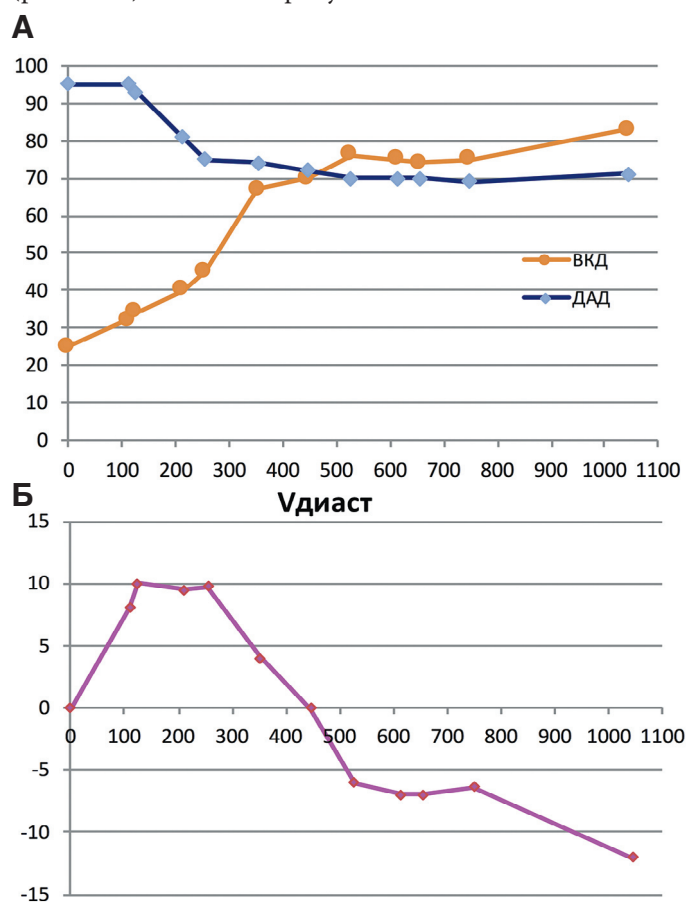


Рис. 5. Динамика ДАД и ВКД в мм рт.ст., Б) динамика диастолической скорости кровотока (Вдиаст) в см/с у обезьяны. По горизонтальной оси – время в сек. от начала введения 10 мкг алпростадил

Fig. 5. A) Changes in mean systemic blood pressure and intracavernosal pressure (mm Hg), B) changes in mean blood flow velocity (cm/s). On the horizontal axis is shown time after injection (sec.) of alprostadil E1 (10 mg)

Из представленных данных видно, что в состоянии покоя  $V_{\text{диаст}}$  равна нулю, то есть кровотока в диастолу отсутствовал. После введения препарата появляется антеградный кровоток в диастолу и скорость его возрастает (рис. 5Б). На рис. 5А видно, что это связано с градиентом давления между ДАД и ВКД. В группе обезьян с измерением давлений и возникновением ретроградного диастолического кровотока (9 обезьян) на момент максимальной антеградной диастолической скорости ( $10,0 \pm 2,0$  см/с) ВКД было равно в среднем  $-39,8 \pm 3,7$  мм рт.ст., а ДАД  $-67,4 \pm 2,8$  мм рт.ст., то есть градиент давления составлял около 28 мм рт.ст. С определенного момента времени (на рис. 5. – через 446 сек) ВКД начинает превышать ДАД и появляется ретроградный диастолический кровоток (рис. 5Б). При этом ВКД в среднем по группе было равно  $77,6 \pm 5,2$  мм рт.ст., а ДАД  $-65,5 \pm 3,3$  мм рт.ст., то есть градиент давления был уже отрицательный, что и обусловило обратный кровоток в диастолу в кавернозной артерии – от дистальной к проксимальной части полового члена.

У двух обезьян антеградный диастолический кровоток наблюдался до конца фармакологического теста. У этих обезьян не было достигнуто превышения ВКД над ДАД. В конце фармакологического теста ВКД было в пределах 30-40 мм рт.ст. при ДАД  $-60-70$  мм рт.ст.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы изучили сосудистый механизм эрекции у обезьян, который включает фазу наполнения и фазу полной эрекции, когда ВКД достигает уровня среднего системного давления [1]. Фаза ригидности, при которой ВКД начинает превышать систолическое АД, в данной работе не изучалась, так как эта фаза не достигается при фармакологической стимуляции эрекции [3].

Полученные результаты показали, что динамика кровотока в кавернозной артерии у обезьян в изучаемых фазах была аналогична динамике кровотока у человека. Исследования на обезьянах показали, что увеличение скоростей кровотока в фазе наполнения было связано с наличием градиента давления между средним системным АД и ВКД. Очевидно, что градиент давления влияет на движение крови только при раскрытии сообщения между артериальной системой кавернозного тела и кавернами, а также расширении самих каверн. На это указывает резкое падение сосудистого сопротивления – уменьшение резистивного индекса.

По мере заполнения каверн нарастает ВКД и постепенно уменьшается градиент давления, что приводит после нарастания к уменьшению скоростных показателей кровотока в кавернозной артерии. Уменьшение скорости кровотока наблюдается до момента выравнивания ВКД со средним системным давлением. При этом ВКД становится выше диастолического АД и возникает ретроградный кровоток в диастолу. Значения средней скорости кровотока приближаются к значениям состояния покоя,

что указывает на достижение конечного объема наполнения полового члена. Это подтверждается и стабилизацией ВКД в этот момент.

Возникновение ретроградного диастолического кровотока в кавернозных артериях свидетельствует о срабатывании вено-окклюзионного механизма, так как в это время кровь в систолу по кавернозной артерии проходит в дистальный отдел органа, а в диастолу возвращается назад в проксимальный отдел. Очевидно, что наличие венозного оттока от каверн исключает возникновение ретроградного диастолического кровотока, так как есть куда оттекает крови из артериального русла.

С момента появления ретроградного диастолического кровотока наблюдается прогрессивное увеличение систолической скорости кровотока. Это может быть объяснено тем, что обратный отток в диастолу от дистальной к проксимальной части органа создает в дистальном отделе артерии более низкое давление перед систолой, и в результате возникает больший, чем в покое, градиент давления в систолу между проксимальным и дистальным отделами артерии. При этом, чем больше увеличивается скорость ретроградного кровотока в диастолу, тем больше градиент и тем больше должна повышаться систолическая скорость.

В нашем исследовании были получены значения линейной скорости кровотока у обезьян, достоверно не отличающиеся от людей во всех изучаемых фазах эрекции. Однако, это не указывает на одинаковость объемных скоростей и связано с различием диаметров сосудов. При измерениях в фазе наполнения были получены значения диаметра от 0,3 до 0,5 мм, что практически почти в 2 раза, меньше по сравнению с человеком. В то же время, аналогичный характер динамики показателей кровотока, близкие значения линейной скорости могут указывать на то, что результаты исследований на обезьянах могут быть экстраполированы на физиологию эректильной функции у человека.

## ВЫВОДЫ

1. Динамика кровотока в кавернозных артериях обезьян при фармакологической стимуляции эректильной функции аналогична динамике кровотока у человека: в фазе наполнения появляется антеградный кровоток в диастолу, наблюдается сначала увеличение, а затем уменьшение скоростных показателей кровотока. В фазу полной эрекции возникает ретроградный кровоток в диастолу, систолическая скорость повышается, средняя скорость кровотока постепенно уменьшается или стабилизируется;

2. Динамика скоростных показателей кровотока в процессе эрекции связана с динамикой градиента давления между средним системным и внутрикавернозным давлением. При большом градиенте после начала фармакологической пробы наблюдается возрастание скоростных показателей, при последующем уменьшении градиента возрастание прекращается и скоростные

показатели начинают уменьшаться до практического исчезновения градиента давления;

3. Ретроградный кровоток в диастолу в кавернозных артериях возникает при превышении внутрикавернозного давления над диастолическим. Возникновение ретроградного диастолического кровотока свидетельствует о срабатывании вено-окклюзионного механизма;

4. Значения линейной скорости кровотока у обезьян достоверно не отличаются от людей во всех изучаемых фазах эрекции. Аналогичный характер динамики показателей кровотока и близкие значения линейной скорости создают предпосылки для экстраполяции результатов исследований, полученных на обезьянах, на физиологию эректильной функции у человека. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Textbook of Erectile Dysfunction. Second Edition. [Edit.: C.C. Carson, R.Kirby, I. Goldstein, M. Wyllie]. London: Informa Healthcare, 2009, 548 p.
2. Tang Y, Guo X, Jiang X, He L, Wen J. Dynamic observation of penile hemodynamic change in patients with vasculogenic erectile dysfunction after prostaglandin E1 treatment. *Scientific Research and Essays* 2011; 6 (17): 3770-3775. doi: 10.5897/SRE11.923.
3. Sikka SC, Hellstrom WJG, Brock G, Morales AM. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med* 2013;10(1):120-129. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02825.x.
4. Cavallini G, Scropo FI, Zucchi A. Peak systolic velocity thresholds of cavernosal penile arteries in patients with and without risk factors for arterial erectile deficiency. *Andrology* 2016; 4: 1187-1192. doi: 10.1111/andr.12242.
5. Lue TF, Takamura T, Schmidt RA, Palubinskas AJ, Tanagho EA. Hemodynamics of erection in the monkey. *J Urol* 1983; 130(6):1237-41. doi: 10.1016/s0022-5347(17)51768-1.
6. Lue TF. The mechanism of penile erection in the monkey. *Semin Urol* 1986; 4(4):217-24.
7. Abozeid M, Juenemann KP, Luo JA, Lue TF, Yen TS, Tanagho EA. Chronic papaverine treatment: the effects of repeated injections on the simian erectile response and penile tissue. *J Urol* 1987;138(5):1263. 10.1016/s0022-5347(17)43581-6.
8. Abozeid SR, Breza J, Bosch RJ, Benard F, Stief CG, Stackl W, et al. Local and systemic effects of chronic intracavernous injection of papaverine, prostaglandin E1, and saline in primates. *J Urol* 1989; 142 (2 Pt 1): 403-8. 10.1016/s0022-5347(17)38773-6.
9. Bosch R.J., Benard F, Abozeid S.R., Stief C.G., Stackl W, et al. Changes in penile he-

modynamics after intracavernous injection of prostaglandin E1 and prostaglandin I2 in pigtail monkeys. *Int J Impotence Res* 1989;(1):211-221.

10. Diederichs W, Kaula NF, Lue TF, Tanagho EA. The effect of subatmospheric pressure on the simian penis. *J Urol* 1989; 142(4):1087-9. doi: 10.1016/s0022-5347(17)39001-8.
11. Trigo-Rocha F, Hsu GL, Donatucci CF, Martinez-Piñero L, Lue TF, Tanagho EA. Intracavernous mechanism of penile erection in monkeys. *NeuroUrol Urodyn* 1994;13(1):71-80. doi: 10.1002/nau.1930130110.
12. Trigo-Rocha F, Donatucci CF, Hsu GL, Nunes L, Lue TF, Tanagho EA. The effect of intracavernous injection of potassium channel openers in monkeys and dogs. *Int J Impot Res* 1995;7(1):41-8.
13. Иванов С.С., Александров Б.Ю., Иванов С.В., Краснов А.В., Маришин Р.И. и др. Оценка эффективности тренировок мышц промежности в восстановлении эректильной функции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(4):80-85. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-80-85. [Ivanov S.S., Aleksandrov B.Yu., Ivanov S.V., Krasnov A.V., Marishin R.I., et al. The evaluation of effectiveness of perineal muscles training in restoring erectile function. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2019;(4):80-85. (In Russian)]
14. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Издательство РАМН 2000; с. 52. [Platonov A.E. Statisticheskij analiz v medicine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, komp'yuternye metody [Statistical analysis in medicine and biology: tasks, terminology, logic, computer methods]. M.: Izdatel'stvo RAMN 2000; 52 s. (In Russian)]

### Сведения об авторах:

Иванов С.В. – д.м.н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Научного клинического центра ОАО «Российские Железные Дороги», профессор кафедры функциональной и лучевой диагностики ФНМО РУДН; ivsv55@mail.ru, AuthorID 741538  
Ivanov S.V. – Dr.Sc., chief of the Functional diagnostics department at the National hospital centre of «Russian Railways» JSC. Professor at the Functional and radiation diagnostics department at the Faculty of continued medical education at PFUR; ivsv55@mail.ru  
Овчинников Р.С. – к.м.н., зам. главного врача медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; romzecs@yandex.ru  
Ovchinnikov R.S. – Ph.D., Deputy Head physician of the Medical centre «RostAgroExport»; romzecs@yandex.ru  
Александров Б.Ю. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; raemed@mail.ru  
Aleksandrov B.Yu. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; raemed@mail.ru  
Кирющенко Г.П. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; amorphis07@inbox.ru  
Kiryuschenkov G.P. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; amorphis07@inbox.ru  
Прудников Н.Д. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; prudnikov.nikita@gmail.com  
Prudnikov N.D. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; prudnikov.nikita@gmail.com  
Маришин Р.И. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; marishin-urology@mail.ru  
Marishin R.I. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; marishin-urology@mail.ru  
Краснов А.В. – к.м.н., врач отделения урологии Научного клинического центра ОАО «РЖД»; medaleks@rambler.ru, AuthorID 1007897  
Krasnov A.V. – Ph.D., urologist at the Urology department at the National hospital centre of «Russian Railways» JSC; medaleks@rambler.ru; ORCID 0000-0003-0535-8338  
Иванов С.С. – к.м.н., кардиолог медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт», доцент кафедры функциональной и лучевой диагностики ФНМО РУДН; ua3shmt@mail.ru, AuthorID 741751  
Ivanov S.S. – Ph.D., Cardiologist at the Medical centre «RostAgroExport»; Assistant Professor at the Functional and radiation diagnostics department at the Faculty of continued medical education at PFUR; ua3shmt@mail.ru  
Митрохин В.М. – к.б.н., доцент кафедры физиологии МБФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, vmitrohin@gmail.com, AuthorID 815849  
Mitrokhin V.M. Ph.D., assistant professor department of physiology, Pirogov Russian National Research Medical University, vmitrohin@gmail.com  
Матвиенко Ю.А. – зам. главного врача медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; speed200@yandex.ru  
Matvienko Y.A. – Deputy Head physician of the Medical centre «RostAgroExport»; speed200@yandex.ru  
Пятницкий И.А. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; iapyatnitskiy@gmail.com  
Pyatnitskiy I.A. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; iapyatnitskiy@gmail.com  
Харламов Е.Ю. – профессор университета г.Осло, департамент информатики, evgeny.kharlamov@ifi.uio.no  
Kharlamov E.Yu. – Associate Professor, Department of Informatics, University of Oslo; evgeny.kharlamov@ifi.uio.no

### Вклад авторов:

Иванов С.В. – написание текста рукописи, 15%  
Овчинников Р.С. – проведение экспериментов и получение данных, 15%  
Александров Б.Ю. – разработка дизайна исследования, 15%  
Кирющенко Г.П. – анестезиологическое обеспечение экспериментов, 10%  
Маришин Р.И. – проведение экспериментов, 5%  
Краснов А.В. – проведение экспериментов, 5%  
Иванов С.С. – анализ статистических данных, 5%  
Митрохин В.М. – проведение экспериментов и получение данных, 5%  
Матвиенко Ю.А. – организация экспериментов, 5%  
Пятницкий И.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 5%  
Харламов Е.Ю. – анализ релевантных научных публикаций по теме, 5%

### Authors' contributions:

Ivanov S.V. – article writing, 15%  
Ovchinnikov R.S. – conducting experiments and obtaining data, 15%  
Aleksandrov B.Yu. – developing the research design, 15%  
Kiryuschenkov G.P. – anesthetic support of experiments, 10%  
Prudnikov N.D. – anesthetic support of experiments, 10%  
Marishin R.I. – conducting experiments, 5%  
Krasnov A.V. – conducting experiments, 5%  
Ivanov S.S. – analyzing statistical data, 5%  
Mitrokhin V.M. – conducting experiments and obtaining data, 5%  
Matvienko Yu.A. – organization of experiments, 5%  
Pyatnitskiy I.A. – search and analysis of publications on the topic of the article, 5%  
Kharlamov E.Yu. – analysis of relevant literature, 5%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

Авторы подтверждают, что при проведении экспериментального исследования на животных авторы соблюдали институциональные и национальные стандарты по использованию лабораторных животных.  
The authors confirm that when conducting experimental research on animals, the authors observed institutional and national standards for the use of laboratory animals.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 17.03.20  
*Received:* 17.03.20

**Принята к публикации:** 20.04.20  
*Accepted for publication:* 20.04.20