

© Коллектив авторов, 2020  
УДК 616.66-004:612.616.31-008.6]-092:572  
DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-1-14-24  
ISSN 2308-6424

## Морфогенез пенильного кавернозного фиброза при гипотестостеронемии в экспериментальной модели

Михаил И. Коган<sup>1</sup>, Сергей С. Тодоров<sup>1</sup>, Игорь В. Попов<sup>1,2</sup>, Илья В. Попов<sup>1</sup>,  
Маргарита А. Кулишова<sup>2</sup>, Алексей М. Ермаков<sup>2</sup>, Дмитрий В. Сизякин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет»  
344000, Россия, Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, д. 1

**Введение.** Эректильная дисфункция — многофакторное состояние, представляющее собой неспособность достижения или поддержания эрекции, достаточной для проведения полового акта. Классическим методом для изучения фундаментальных аспектов эректильной реакции в норме и при патологии, а также создания новых методов лечения являются экспериментальные модели на животных, применяемых в доклинических исследованиях. Однако за более чем 30 лет изучения данной проблемы в экспериментальных исследованиях конкретный момент возникновения морфологических альтераций в кавернозных телах пениса не установлен, выбор временных рамок разрабатываемых лечебных воздействий на пенис не обоснован и отличен у разных авторов, что говорит об отсутствии валидности их результатов.

**Цель исследования** — определить особенности морфологических альтераций и выраженность фиброгенного патологического процесса в кавернозных телах пениса во временной динамике экспериментальной моделирования гипотестостеронемии.

**Материалы и методы.** Лабораторные животные — 20 белых кроликов самцов породы «NewZealand» рода *Oryctolagus cuniculus*. Пенильный кавернозный фиброз у кроликов индуцировался посредством гипотестостеронемии вследствие проведения двухсторонней орхиэктомии. Уровень общего тестостерона в системном кровотоке у лабораторных животных определяли на 1, 2, 3, 14, 21 и 28 сутки. Биоптаты пенильных тканей оценивали патоморфологически (окраска гематоксилином-эозином, по Массону и Вейгерту и световая микроскопия препаратов). Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программ Microsoft Excel и «Statistica 10.0» с использованием Т-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Кастрация кроликов приводит к 10-кратному снижению уровня тестостерона крови уже после 1 суток после операции, дефицит тестостерона нарастает к 28 суткам. Морфологические признаки перестройки гладкомышечных клеток, синусов и соединительнотканых структур в кавернозных телах пениса определяются четко уже к 7 дню после кастрации. К 28 суткам в кавернозных тканях полового члена отмечаются тяжёлые фибротические изменения.

**Выводы.** Таким образом, полученные данные демонстрируют динамику морфологических альтераций в пенильных тканях уже с 7 суток после индуцирования гипотестостеронемии, что свидетельствует о необходимости пересмотра временных рамок лечебного воздействия в исследованиях с применением кастрационной животной моделью эректильной дисфункции.

**Ключевые слова:** кавернозный фиброз; эректильная дисфункция; гипотестостеронемия; экспериментальная модель; пенис; кролик

**Раскрытие информации:** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** Михаил И. Коган — разработка дизайна исследования, внесение изменений в текст рукописи, окончательное утверждение статьи; Сергей С. Тодоров — анализ морфологических данных и их описание; Игорь В. Попов — обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, написание текста рукописи; Илья В. Попов — проведение лабораторно-биохимических исследований, получение данных для анализа; Маргарита А. Кулишова — ветеринарное обслуживание лабораторных животных, получение данных для анализа; Алексей М. Ермаков — внесение изменений в дизайн исследования, анализ полученных данных, внесение изменений в текст рукописи; Дмитрий В. Сизякин — анализ данных, внесение изменений в текст рукописи.

**Поступила в редакцию:** 30.01.2020. **Принята к публикации:** 10.03.2020. **Опубликована:** 26.03.2020.

**Автор для связи:** Игорь Витальевич Попов; тел.: +7 (999) 693-40-28; e-mail: [doc.igor.popov@gmail.com](mailto:doc.igor.popov@gmail.com)

**Для цитирования:** Коган М.И., Тодоров С.С., Попов И.В., Попов И.В., Кулишова М.А., Ермаков А.М., Сизякин Д.В. Морфогенез пенильного кавернозного фиброза при гипотестостеронемии в экспериментальной модели. *Вестник урологии*. 2020;8(1):14-24. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-1-14-24>

## Morphogenesis of Penile Cavernous Fibrosis in Hypotestosteronemia: an Experimental Study

Mikhail I. Kogan<sup>1</sup>, Sergey S. Todorov<sup>1</sup>, Igor V. Popov<sup>1,2</sup>, Ilya V. Popov<sup>1</sup>,  
Margarita A. Kulishova<sup>2</sup>, Alexey M. Ermakov<sup>2</sup>, Dmitry V. Sizyakin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University

344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevskiy lane

<sup>2</sup>Don State Technical University

344000, Russian Federation, Rostov-on-Don, 1 Gagarin sq.

**Introduction.** Erectile dysfunction is a multifactorial condition that is the inability to achieve or maintain an erection sufficient for sexual intercourse. The classic method for studying the fundamental aspects of erectile reactions in normal and pathological conditions, as well as creating new methods of treatment, is experimental animal models used in preclinical studies. However, for more than 30 years of studying this problem in experimental researches, the specific moment of occurrence of morphological alterations in the cavernous bodies of the penis has not been established. In addition, the choice of the time frame of the developed therapeutic effects on the penis is not substantiated and differs for various authors, which indicates the lack of validity of their results.

**Purpose of the study.** To determine the features of morphological alterations and the severity of fibrogenic pathological process in the cavernous bodies of the penis in the time dynamics of experimental modeling of hypotestosteronemia.

**Materials and methods.** Laboratory animals is 20 white male rabbits, «New Zealand» breed, *Oryctolagus cuniculus* genus. Penile cavernous fibrosis in rabbits was induced by hypotestosteronemia due to bilateral orchietomy. The level of total testosterone in the systemic blood flow in laboratory animals was determined on 1, 2, 3, 14, 21, and 28 days. Biopsies of penile tissues were evaluated by pathomorphological examination (Hematoxylin-eosin, Masson's trichrome, Weigert's staining, and light microscopy). Statistical processing of the obtained data was performed using Microsoft Excel and «Statistica 10.0» programs using the Student's T-criteria.

**Results.** Castration of rabbits leads to a 10-fold decrease in blood testosterone levels after 1 day after castration. Testosterone deficiency occurs by day 28. Morphological signs of the restructuring of smooth muscle cells, sinuses and connective tissue structures in the cavernous bodies of the penis are clearly defined by the day 7 after castration. Severe fibrotic changes in the cavernous tissues of the penis were noted at day 28.

**Conclusion.** Thus, the obtained data demonstrate the dynamics of morphological alterations in penile tissues as early as 7 days after inducing hypotestosteronemia, which indicates the need to revise the time frame of therapeutic effects in studies using the castration animal model of erectile dysfunction.

**Key words:** cavernous fibrosis; erectile dysfunction; hypotestosteronemia; experimental model; penis; rabbit

**Disclosure:** The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

**Contribution of authors:** Mikhail I. Kogan – research design development, amending the text of the manuscript, final approval of the article; Sergey S. Todorov – analysis of morphological data and their description; Igor V. Popov – review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, writing the text of the manuscript; Ilya V. Popov – laboratory-biochemical studies, obtaining data for analysis; Margarita A. Kulishova – veterinary care of laboratory animals, obtaining data for analysis; Alexey M. Ermakov – amending the design of the study, analyzing the data obtained, amending the text of the manuscript; Dmitry V. Sizyakin – obtaining data for analysis, amending the text of the manuscript.

**Received:** 30.01.2020. **Accepted:** 10.03.2020. **Published:** 26.03.2020.

For correspondence: Igor V. Popov; tel.: +7 (999) 693-40-28; e-mail: [doc.igor.popov@gmail.com](mailto:doc.igor.popov@gmail.com)

**For citation:** Kogan M.I., Todorov S.S., Popov I.V., Popov I.V., Kulishova M.A., Ermakov A.M., Sizyakin D.V. Morphogenesis of penile cavernous fibrosis in hypotestosteronemia: an experimental study. *Urology Herald*. 2020;8(1):14-24. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-1-14-24>

### Введение

Эректильная дисфункция (ЭД) — многофакторное (полиэтиологическое) состояние, представляющее собой неспособность достижения или поддержания эрекции,

достаточной для проведения полового акта [1]. В зарубежных и отечественных научных базах данных содержится множество исследований по изучению этиологических факторов ЭД и патогенетических механизмов, таких как атеросклероз и артериальная гипертензия, приводящих к не-

достаточности артериального притока крови, а также синдром ускоренного венозного сброса в ответ на пролонгированную внутрикавернозную гипертензию, приводящих к функциональным и органическим изменениям в половом члене. Фундаментальными работами по изучению многофакторности ЭД являются экспериментальные исследования на моделях животных [2], именно результаты изучения молекулярно-биохимических реакций и патогистологических проявлений являются релевантными при условии возможности их воспроизводимости, чего почти невозможно достичь в рамках клинических исследований.

Первая значимая фундаментальная работа по изучению физиологии эрекции была проведена G.R. Fournier et al. в 1987 году, которые продемонстрировали на собаках работу вено-окклюзионного механизма. Авторы предположили, что снижение эластичности кавернозных синусов вследствие альтерации гладкомышечных клеток, является причиной повреждения эректильных реакций [3]. В будущем эта гипотеза была подтверждена дальнейшими исследованиями на лабораторных животных [4, 5].

За более чем 30 лет научных работ в области экспериментального моделирования ЭД сформировался концептуальный подход к использованию в качестве моделей воспроизведения ЭД четырёх наиболее значимых этиологических факторов – старение, повреждение кавернозных нервов, сахарный диабет и гипогонадизм [6]. Наибольший интерес, на наш взгляд, представляет в настоящее время кастрационная гипотестостеронемическая модель. Практичность её использования в динамике развития патологических проявлений, относительная простота индукционной манипуляции и отсутствие необходимости применения химических препаратов или узкоспециализированной аппаратуры делает её привлекательной с целью познания патофизиологии ЭД [7–9].

Тестостерон (Т), так или иначе, задействован в нарушении каскада биохимических реакций при всех вышеперечисленных этиологических факторах. При снижении его уровня в системном кровотоке в эндотелии сосудов, в частности пенильных, нарушается синтез NO из аргинина из-за дисрегуляции NO-синтазы, что запускает цепную патологическую реакцию с участием цГМФ, приводящую к дисфункции гладкомышечных клеток (ГМК). Это, в свою очередь, является причиной нарушения вазомоции, ишемизации кавернозных тел пениса, активации TGF- $\beta$  и накопления коллагеновых волокон в них [10–13].

Эти патобиохимические реакции были описаны на основании результатов экспериментальных

работ, однако вопрос о влиянии тех или иных сигнальных путей на каскад основных молекулярных взаимодействий остаётся дебатированным [14, 15]. В дополнение к этому отсутствует понимание этапности морфологических проявлений фиброгенеза кавернозных тел – в большинстве работ, в рамках которых апробируются новые методы профилактики или лечения ЭД в условиях экспериментальных моделей, выбор временных рамок воздействия на пенис не обоснован и отличен у разных авторов [16, 17]. Это в свою очередь свидетельствует об отсутствии валидности получаемых результатов, поскольку эффективность того или иного метода лечения будет различна в зависимости от исходной степени фиброза кавернозных тел.

Таким образом, для определения оптимальных временных параметров лечебного воздействия на пенис необходимо проведение экспериментального исследования с детальной оценкой морфологических проявлений пенильного кавернозного фиброза в единых стандартизированных условиях, что обеспечит репрезентативность получаемых результатов.

**Цель исследования:** определить особенности морфологических альтераций и выраженность фиброгенного патологического процесса в кавернозных телах пениса во временной динамике экспериментального моделирования гипотестостеронемии.

## Материалы и методы

### *Лабораторные животные (ЛЖ)*

В качестве объекта для экспериментального исследования использовано 20 белых кроликов самцов породы «New Zealand» рода *Oryctolagus cuniculus* массой  $3,8 \pm 0,3$  кг и возрастом  $26 \pm 1,5$  нед. ЛЖ содержались в условиях, отвечающих гигиеническим и санитарно-эпидемиологическим нормам согласно ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ 33216 – 2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» [18, 19]. Срок адаптации ЛЖ перед началом исследования в изоляционной зоне составил 28 дней.

В ходе исследования животные ежедневно проходили ветеринарное обследование на предмет наличия заболеваний и болевого синдрома, вивисекция и эвтаназия животных не производилась, что соответствует положениям, статьям и требованиям международных и отечественных документов и руководств (согласно рекомендациям Rus-LASA) [20–22].

### Дизайн исследования

Разработка дизайна исследования проведена в соответствии с рекомендациями ARRIVE; экспериментальные данные описаны согласно чек-листу проверки качества экспериментальных исследований [23, 24].

На первые сутки экспериментального исследования для моделирования гипотестостеронемии каждому ЛЖ была проведена двухсторонняя орхиэктомия. Для обеспечения редуцирования ошибок отбора (selection bias), ухудшающих качество проведения эксперимента, по истечению срока адаптации было произведено рандомное разделение ЛЖ на 4 группы по 5 особей в зависимости от срока забора биоматериала на гистологический анализ: 1 группа – на 1 сутки эксперимента, 2 группа – на 7 суток эксперимента, 3 группа – на 14 суток эксперимента и 4 группа – на 21 сутки эксперимента.

Уровень общего Т в системном кровотоке у ЛЖ определяли на 1, 2, 3, 14, 21 и 28 суток при помощи гетерогенного (твёрдофазного) хемилюминесцентного иммуноанализа согласно протоколу ELISA (Multiskan Ex Primary LIA V. 2.3; Thermo, Vantaa, Finland). Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программ Microsoft Excel и «Statistica 10.0» с использованием Student's T-criteria. Статистически значимыми результатами было принято считать при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Анестезиологическое пособие при проведении хирургических мероприятий состояло из премедикации, индукции анестезии и саппорт-анестезии. В качестве методов премедикации применяли преоксигенацию в течение 20 минут, маропитант (2 мг/кг п/к), габапентин (10 мг/кг per os) и капрофен (1 мг/кг п/к). Для индукции анестезии использовали медетомидин (0,2 мг/кг в/м), фамотидин (0,5 мг/кг в/в), пропофол (2 мг/кг в/в) и золетил (0,4 мг/кг в/в), затем ЛЖ интубировали трубкой диаметром 2,5 мм. Для саппорт-анестезии использовали изофлюран 3% и дексмедетомидин в инфузии с постоянной скоростью 1 мкг/кг/ч.

Двустороннюю орхиэктомию выполняли стандартным открытым способом с удалением семенников и придатков [25]. Для проведения гистологического анализа состояния пенильных тканей в условиях гипотестостеронемии нами разработана и применена жизнеспасающая техника частичной ампутации пениса с наложением промежностной уретростомы кролику, что соответствует общемировой тенденции по гуманизации экспериментальной медицины. В статьях, опубликованных до 2020 года в между-

народных базах данных The Cochrane Database, MEDLINE/PubMed Database, Embase-Elsevier, SciVerse Scopus, Web of Science Core Collection описаны результаты аналогичных исследований по изучению пенильной морфологии с вивисекцией животных для забора биоматериала.

Этапы частичной пенектомии с момента создания операционного поля (ЛЖ в положении лёжа на спине) и комплекса стандартных асептических мероприятий:

- анатомическим пинцетом дистальный конец пениса отводили, приводя его в перпендикулярное положение относительно тела;

- электрохирургическим скальпелем-коагулятором производили Т-образный разрез препуция проксимальнее головки пениса по центру вентральной и дорсальной поверхности: на апикальном конце поперечный разрез соединяли циркулярно, продольный разрез продолжали до основания наружной части пениса;

- основания двух сформированных лоскутов обрезали циркулярно, формируя ложе будущей уретростомы диаметром 1,5–2 см;

- в пенис вводили полиуретановый уретральный катетер с наружным диаметром 1,2 мм;

- прямыми тупоконечными ножницами проводили разрез уретры в дорсальной части пениса по ходу катетера до базальной части;

- теми же ножницами пенис отсекали на уровне основания;

- ножки кавернозных тел электрокоагулировали, из них формировали подушки посредством наложения узловых швов викрилом 4/0, соединяющих раневые грани в поперечном направлении;

- формировали уретростому посредством соединения граней оставшейся части уретры к сформированному ранее ложу из кожи отдельными узловыми швами викрилом 4/0.

Послеоперационный уход за ЛЖ заключался в ежедневном уходе за уретростомой при помощи растворов хлоргексидина 0,05% и перекиси водорода 3% и марлевых тампонов с поступательными движениями от центра к периферии для её очищения. Затем на стому наносили одну каплю вазелинового масла для профилактики её стенозирования и облитерации. В случае возникновения стеноза проводили операцию по перестроению уретростомы.

На ампутированной части пениса выполняли 6 продольных тканевых анатомических срезов толщиной не более 5 мм по 3 с каждого кавернозного тела для морфологического анализа. Каждому участку биоматериала присваивали свой идентификационный номер для исключения ошибок исследования.

Фрагменты тканей фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов (BioVitrum, Россия) после чего выполняли проводку в гистологическом микроволновом процессоре Logos фирмы Milestone (Италия). После заливки в парафин выполняли микротомию на микротоме Leica (Германия) толщиной срезов не более 3 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, по Массону и Вейгерту. После окрасок полуколичественно изучали соотношение клеток паренхимы и стромы в кавернозных телах (+ слабый признак, ++ умеренный признак, +++ выраженный признак). Нами был разработан алгоритм морфологического описания кавернозных тел с учётом локализации и степени выраженности фиброза губчатого вещества, динамики изменений синусов,

и ветвей улитковых артерий и артериол. Для детальной морфологической оценки состояния кавернозных структур использовали фотомикроскоп Leica DM 1000 (Германия) с программным обеспечением Image Pro Plus, цифровой обработкой и математическим анализом фотографий.

## Результаты

По результатам анализа сыворотки крови уровень общего Т статистически значимо снижался в первые сутки после кастрации и в дальнейшем снижение Т продолжилось до 28 суток относительно исходного уровня (до орхиэктомии  $10,8 \pm 0,2$  нмоль/л), что свидетельствовало об эффективности моделирования гипотестостеронемии у всех ЛЖ (рис. 1).



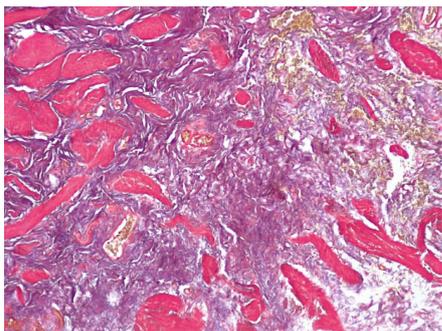
**Рисунок 1.** Изменение уровня общего Т (нмоль/л) в сыворотке крови ЛЖ в течение эксперимента (\* –  $p < 0,05$ )  
**Figure 1.** Change in the level of total T (nmol / L) in the blood serum of the lab animals during the experiment (\* –  $p < 0,05$ )

В условиях кастрационного уровня Т на 7 сутки эксперимента в центральных зонах кавернозных тел отмечено появление в межсинусных пространствах очагов разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани, раздвигающих синусы и сдавливающих ГМК, такие же рыхлые волокнистые структуры начинают формироваться и вокруг артериол (рис. 2).

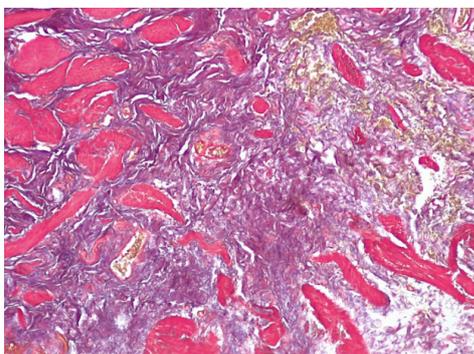
Уже на этом сроке исследования имеют место дистрофические и даже атрофические изменения ГМК (рис. 3).

Вместе с тем, в периферических, т.е. подбелочных отделах губчатого вещества наблюдается его нормальная структура (рис. 4).

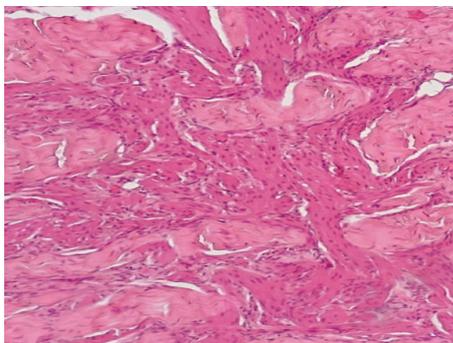
К 14 дню эксперимента зоны разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани увеличивают свои размеры в центральной части кавернозных тел, и они же появляются в подбелочных пространствах. Некоторые участки рыхлой волокнистой ткани трансформируются в плотную волокнистую ткань, наиболее наглядно этот процесс обнаруживается вокруг мелких артериол, просвет которых вследствие этого деформируется и суживается в центральных зонах (рис. 5), а в периферических — пока ещё заметно компенсаторная гипертрофия ГМК (рис. 6). Имеет место и межточечный умеренно выраженный отёк, как признак нарушения гемодинамики в кавернозных телах.



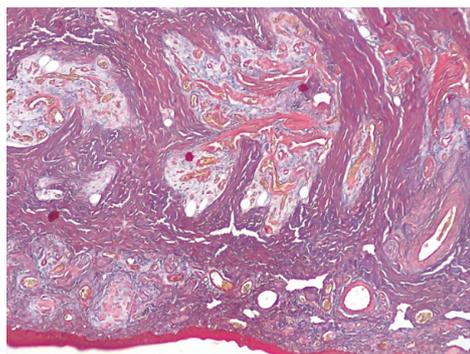
**Рисунок 2.** Первая неделя после кастрации: в кавернозном теле развитие рыхлой волокнистой соединительной ткани между мышечными волокнами, отёк стромы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: 200x  
*Figure 2. Week 1 after castration: in the cavernous body, the development of loose fibrous connective tissue between the muscle fibers and edema of the stroma are determined. Staining with hematoxylin-eosin. Magn.: 200x*



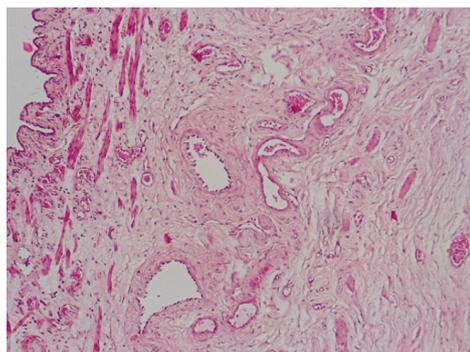
**Рисунок 3.** Первая неделя после кастрации: в глубоких отделах полового члена среди мышечных волокон с очаговой атрофией определяется рыхлая волокнистая соединительная ткань, отек стромы. Окраска по Массону. Ув.: 100x  
*Figure 3. Week 1 after castration: in the deep parts of the penis, among the muscle fibers with focal atrophy and loose fibrous connective tissue and stroma edema are determined. Staining with Masson. Magn.: 100x*



**Рисунок 4.** Первая неделя после кастрации: в периферических отделах кавернозных тел сохранена нормальная структура губчатого вещества. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: 100x  
*Figure 4. Week 1 after castration: in the peripheral parts of the cavernous bodies, the normal structure of the spongy substance is preserved. Staining with hematoxylin-eosin. Magn.: 100x*



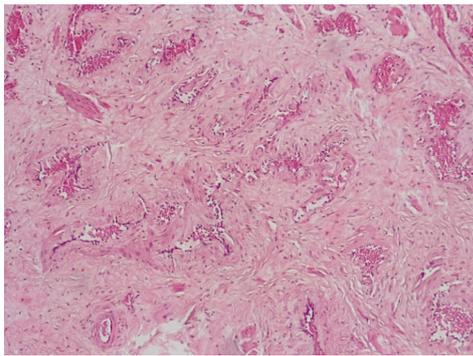
**Рисунок 5.** Вторая неделя после кастрации: в поверхностных и глубоких отделах полового члена отмечается развитие рыхлой и плотной волокнистой соединительной ткани, муфтаобразно окружающей мелкие ветви завитковых артерий с неравномерным сдавливанием их просветов. Окраска по Массону. Ув.: 100x  
*Figure 5. Week 2 after castration: in the superficial and deep parts of the penis, the development of loose and dense fibrous connective tissue is noted, clutch-like surrounding small branches of the curved arteries with uneven compression of their lumen is determined. Staining with Masson. Magn.: 100x*



**Рисунок 6.** Вторая неделя после кастрации: в периферических отделах кавернозных тел появляются очаги рыхлой волокнистой соединительной ткани. В стенках мелких ветвей завитковых артерий — гипертрофия мышечной оболочки, полнокровие сосудов. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100x  
*Figure 6. Week 2 after castration: foci of loose fibrous connective tissue appear in the peripheral parts of the cavernous bodies. In the walls of small branches of the curved arteries, hypertrophy of the muscular membrane and fullness of blood vessels is determined. Staining with hematoxylin-eosin. Magn.: 100x*

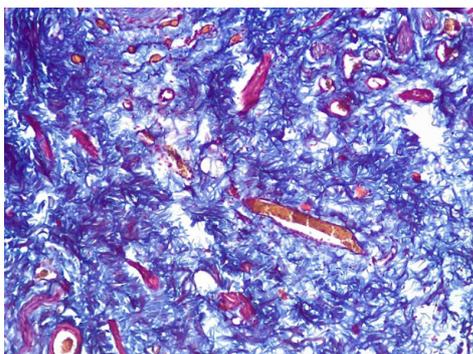
Через 4 недели гипотестостеронемии в кавернозных телах пениса определяются обширные поля плотной волокнистой соединительной ткани, содержащие коллагеновые волокна, сдавливающие и деформирующие просветы синусов, улиткообразных артерий и артериол с их перестройкой и полнокровием (рис. 7).

Тяжёлый фиброз, состоящий из тонких и толстых коллагеновых волокон, сопровождается выраженной атрофией ГМК и значительной редукцией синусов и кровеносных сосудов (рис. 8).



**Рисунок 7.** Четвертая неделя после кастрации: в глубоких отделах кавернозных тел отмечается развитие фиброзной ткани с муфтообразным сдавливанием сосудистых полостей. Атрофия гладкомышечных волокон, полнокровие сосудов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: 200х

**Figure 7.** Week 4 after castration: in the deep parts of the cavernous bodies, the development of fibrous tissue with clutch-like compression of the vascular cavities is noted. Atrophy of smooth muscle fibers and full-blood vessels is determined. Staining with hematoxylin-eosin. Magn.: 200x



**Рисунок 8.** Четвертая неделя после кастрации: в глубоких отделах кавернозных тел отмечается выраженный фиброз с наличием тонких и толстых коллагеновых волокон, редукция кровеносных сосудов, выраженная атрофия гладкомышечных волокон. Окраска по Массону. Ув.: 200х

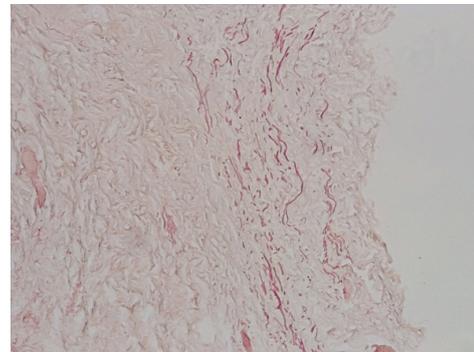
**Figure 8.** Week 4 after castration: in the deep parts of the cavernous bodies, there is marked fibrosis with the presence of thin and thick collagen fibers, reduction of blood vessels, and pronounced atrophy of smooth muscle fibers. Staining with Masson. Magn.: 200x

В центральных участках губчатого вещества имеет место гипозластоз с извитостью и фрагментацией отдельных групп эластичных волокон (рис. 9).

Таким образом, морфологическое исследование кавернозных тел после кастрации выявило определённые закономерности развития фиброза в поверхностных и центральных отделах кавернозных тел пениса в динамике его развития.

Нами показано, что через 1 неделю после кастрации наибольшие изменения возникают в центральных отделах кавернозных тел, где имеют место слабовыраженные дистрофические и атрофические изменения ГМК с неравномерным

развитием вокруг них рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащей тонкие коллагеновые волокна.



**Рисунок 9.** Четвертая неделя после кастрации: в глубоких отделах кавернозных тел на большем протяжении отмечается гипозластоз с участками фрагментации, извитости и альтеративного повреждения отдельных групп эластических волокон. Окраска по Вейгерту. Ув.: 200х

**Figure 9.** Week 4 after castration: in the deep parts of the cavernous bodies, hypoeostosis with areas of fragmentation, tortuosity and alterative damage of individual groups of elastic fibers is observed for a longer period. Staining with Weigert. Magn.: 200x

Через 2 недели после кастрации происходит формирование рыхлой и плотной волокнистой соединительной ткани как в поверхностных, так и в глубоких отделах кавернозных тел. Примечательно, что фиброзная ткань «окутывает» кровеносные сосуды артериального типа (мелкие ветви улитковых артерий) по типу муфт, тем самым вызывая местное нарушение кровообращения полового члена.

Спустя 4 недели после кастрации в глубоких отделах кавернозных тел отмечается снижение эластического каркаса, выраженное развитие фиброзной ткани, которая сдавливает просветы сосудистых полостей, тем самым приводя к развитию выраженной атрофии ГМК и редукции мелких кровеносных сосудов ветвей улитковой артерии. Указанные морфологические изменения, несомненно, усугубляют кровоснабжение пениса, способствуя развитию тканевой гипоксии и коллагенообразованию с развитием фиброза как поверхностных, так и глубоких отделов кавернозных тел.

## Обсуждение

В 80-е годы прошлого столетия было сформировано представление об эректильной функции, как сложном физиологическом процессе, обусловленном взаимодействием сосудистых нервных, эндокринных и психологических факторов [26, 27]. Уже в то время было доказано, что физиологический механизм эрекции является в своей основе гемодинамическим процессом, для

реализации которого необходима анатомическая и функциональная целостность всех структур полового члена, задействованных в реализации эректильной функции. Как показали дальнейшие исследования, повреждение любого из механизмов (сосудистого, нервного, гормонального, психологического) неизбежно приводит к возникновению и развитию эректильной дисфункции. Её причины множественны (старение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, тяжёлое курение, алкоголизм, пенильные травмы, повреждения кавернозных нервов при радикальной простатэктомии и т.д.), но механизмы реализации ЭД, неся в себе некоторые особенности, связанные с этиологическим фактором, тем не менее носят в целом общие черты. К таковым относят структурную и функциональную целостность кавернозных и дорзальных нервов, функцию гладких мышц сосудов и синусов кавернозных тел, функцию эндотелия и поддержание механизмов метаболизма соединительной ткани пениса. Роль андрогенов в регуляции клеточной и молекулярной основы эректильной дисфункции с одной стороны является базовой, а с другой, механизмы её реализации остаются неясными и продолжают изучаться. Однако какими бы ни были реакции повреждения тонких структур корпоральных тканей патофизиология этих процессов сопровождается нарушением баланса между гладкой мускулатурой и соединительной тканью кавернозных тел полового члена. Снижение содержания в кавернозном теле ГМК и повышенное развитие соединительной ткани означают формирование кавернозного фиброза, который по сути является терминальным процессом, приводящим к развитию необратимой эректильной дисфункции. Влияние андрогенов на развитие пенильного фиброза к настоящему времени достоверно доказано. Дефицит андрогенов, т.е. тестостерона, повреждает постганглионарные парасимпатические нейроны [28], структуру дорзального нерва полового члена [29], причём лечение тестостероном сразу после кастрации восстанавливает внутрикавернозную гемодинамику [30]. Тестостерон участвует в продукции эндотелиального NO и поддержании структуры эндотелиальных и ГМК, системы антиапоптоза, продукции белков внеклеточного матрикса [29–35]. Недостаток Т нарушает соотношение ГМК/коллаген путём снижения экспрессии TGF- $\beta$ 1, ингибируя аутофагию и стимулируя апоптоз гладких мышц у крыс

[36]. Исследование K. Cui et al. в 2018 году показало, что дефицит Т приводит к увеличению продукции коллагена I/IV типов [17].

Таким образом, несмотря на неполную ясность механизмов повреждения пениса при недостаточности тестостерона, совершенно понятно, что дефицит Т бесспорно участвует в механизмах развития кавернозного фиброза.

Методической особенностью вышеперечисленных исследований является изучение в эксперименте клеточных и молекулярных реакций в ответ на дефицит Т спустя 4–8 недель после хирургической кастрации, т.е. в те сроки когда, как полагают авторы исследований, в тканях полового члена сформированы ответные реакции на дефицит Т [14, 17, 37]. Таким образом, изучение механизмов формирования повреждения пениса в ответ на доказанный дефицит Т вследствие кастрации происходило через значительный период времени после операции. Наше исследование в отличие от вышеуказанных проводилось в течение первого месяца после кастрации. Оно подтвердило, что через месяц после кастрации в пенисе кроликов имеет место развитый кавернозный фиброз с формированием массивов коллагеновых волокон, почти полной редукцией эластичных волокон, сдавлением синусов и улиткообразных артерий. Вместе с тем нами показано, что уже через неделю после кастрации начинают формироваться первые признаки будущего фиброза. Понятно, что мы не установили в какой же момент после кастрации только начинают появляться первые признаки перестройки структуры кавернозных тканей, но будущим исследованиям это предстоит сделать.

### Заключение

Кастрация кроликов приводит к 10-кратному снижению уровня Т крови уже после 1 суток после операции, дефицит тестостерона нарастает к 28 суткам. Морфологические признаки перестройки ГМК, синусов и соединительнотканых структур в кавернозных телах пениса определяются чётко уже к 7 дню после кастрации. Их суть сводится, как и в последующем, к дистрофии и атрофии ГМК синусов, сдавлению, сужению сосудистых структур, прогрессии межсинусного фиброза. К 28 суткам после кастрации кавернозные ткани полового члена характеризуются тяжёлым фибротическим состоянием.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Эректильная дисфункция. МКБ 10: F52, N48.4. 2019.
2. Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С., Попов И.В., Слюсаренко Н.В. Экспериментальное моделирование

### REFERENCES

1. Clinical guidelines. Erectile dysfunction. ICD 10: F52, N48. 4. 2019. (in Russ.).
2. Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S., Popov I.V., Slyusarenko N.V. Experimental modeling of bacterial prostatitis.

- бактериального простатита. Обзор литературы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;2:26–33. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-26-33>
3. Fournier GR Jr, Juenemann KP, Lue TF, Tanagho EA. Mechanisms of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration. *J Urol*. 1987;137(1):163–167. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)43911-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)43911-5)
  4. Park J, Son H, Chai JS, Kim SW, Paick JS, Cho MC. Chronic administration of LIMK2 inhibitors alleviates cavernosal veno-occlusive dysfunction through suppression of cavernosal fibrosis in a rat model of erectile dysfunction after cavernosal nerve injury. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213586>
  5. Dai YT, Stopper V, Lewis R, Mills T. Effects of castration and testosterone replacement on veno-occlusion during penile erection in the rat. *Asian J Androl*. 1999;1(1-2):53–59.
  6. Cho MC, Song WH, Paick JS. Suppression of Cavernosal Fibrosis in a Rat Model. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):572–582. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.02.007>
  7. Huh JS, Chung BH, Hong CH, Ryu JK, Kim JH, Han WK, Park KK. The effects of testosterone replacement on penile structure and erectile function after long-term castration in adult male rats. *Int J Impot Res*. 2018;30(3):122–128. <https://doi.org/10.1038/s41443-017-0010-6>
  8. Li R, Meng X, Zhang Y, Wang T, Yang J, Niu Y, Cui K, Wang S, Liu J, Rao K. Testosterone improves erectile function through inhibition of reactive oxygen species generation in castrated rats. *Peer J*. 2016;4:e2000. <https://doi.org/10.7717/peerj.2000>
  9. Hwang I, Lee HS, Yu HS, Kim ME, Lee JS, Park K. Testosterone modulates endothelial progenitor cells in rat corpus cavernosum. *BJU Int*. 2016;117(6):976–981. <https://doi.org/10.1111/bju.13438>
  10. El-Sakka AI, Yassin AA. Amelioration of penile fibrosis: myth or reality. *J Androl*. 2010;31(4):324–335. <https://doi.org/10.2164/jandrol.109.008730>
  11. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, Hellstrom WJG, Palmert MR, Corona G, Dohle GR, Khera M, Chan YM, Maggi M. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0087-y>
  12. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, Maggi M, Nelson CJ, Parish S, Salonia A, Tan R, Mulhall JP, Hellstrom WJ. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.3>
  13. Dimakopoulou A, Jayasena CN, Radia UK, Algefari M, Minhas S, Oliver N, Dhillo WS. Animal Models of Diabetes-Related Male Hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:628. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00628>
  14. Li X, Jiang J, Xia J, Jiang R. Effect of low androgen levels on the sulphur dioxide signalling pathway in rat penile corpus cavernosum. *Andrologia*. 2019;51(1):e13167. <https://doi.org/10.1111/and.13167>
  15. Zhao H, Jiang J, Xia J, Jiang R. Effect of low androgen levels on IKca and SKca3 channels in rat penile corpus cavernosum. *Andrologia*. 2018;50(9):e13075. <https://doi.org/10.1111/and.13075>
  16. Bae WJ, Zhu GQ, Choi SW, Jeong HC, Bashraheel F, Kim KS, Kim SJ, Cho HJ, Ha US, Hong SH, Lee JY, Oh HA, Koo HC, Kim DR, Hwang SY, Kim SW. Antioxidant and Antifibrotic Effect of a Herbal Formulation In Vitro and in the Experimental Andropause via Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6024839. <https://doi.org/10.1155/2017/6024839>
  17. Cui K, Li R, Chen R, Li M, Wang T, Yang J, Chen Z, Wang S, Liu J, Rao K. Androgen deficiency impairs erectile function in rats through promotion of corporal fibrosis. *Andrologia*. 2018;50(1). <https://doi.org/10.1111/and.12797>
- Review. *Experimental and Clinical Urology*. 2019;2:26–33. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-26-33> (in Russ.).
3. Fournier GR Jr, Juenemann KP, Lue TF, Tanagho EA. Mechanisms of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration. *J Urol*. 1987;137(1):163–167. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)43911-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)43911-5)
  4. Park J, Son H, Chai JS, Kim SW, Paick JS, Cho MC. Chronic administration of LIMK2 inhibitors alleviates cavernosal veno-occlusive dysfunction through suppression of cavernosal fibrosis in a rat model of erectile dysfunction after cavernosal nerve injury. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213586>
  5. Dai YT, Stopper V, Lewis R, Mills T. Effects of castration and testosterone replacement on veno-occlusion during penile erection in the rat. *Asian J Androl*. 1999;1(1-2):53–59.
  6. Cho MC, Song WH, Paick JS. Suppression of Cavernosal Fibrosis in a Rat Model. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):572–582. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.02.007>
  7. Huh JS, Chung BH, Hong CH, Ryu JK, Kim JH, Han WK, Park KK. The effects of testosterone replacement on penile structure and erectile function after long-term castration in adult male rats. *Int J Impot Res*. 2018;30(3):122–128. <https://doi.org/10.1038/s41443-017-0010-6>
  8. Li R, Meng X, Zhang Y, Wang T, Yang J, Niu Y, Cui K, Wang S, Liu J, Rao K. Testosterone improves erectile function through inhibition of reactive oxygen species generation in castrated rats. *Peer J*. 2016;4:e2000. <https://doi.org/10.7717/peerj.2000>
  9. Hwang I, Lee HS, Yu HS, Kim ME, Lee JS, Park K. Testosterone modulates endothelial progenitor cells in rat corpus cavernosum. *BJU Int*. 2016;117(6):976–981. <https://doi.org/10.1111/bju.13438>
  10. El-Sakka AI, Yassin AA. Amelioration of penile fibrosis: myth or reality. *J Androl*. 2010;31(4):324–335. <https://doi.org/10.2164/jandrol.109.008730>
  11. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, Hellstrom WJG, Palmert MR, Corona G, Dohle GR, Khera M, Chan YM, Maggi M. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0087-y>
  12. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, Maggi M, Nelson CJ, Parish S, Salonia A, Tan R, Mulhall JP, Hellstrom WJ. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.3>
  13. Dimakopoulou A, Jayasena CN, Radia UK, Algefari M, Minhas S, Oliver N, Dhillo WS. Animal Models of Diabetes-Related Male Hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:628. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00628>
  14. Li X, Jiang J, Xia J, Jiang R. Effect of low androgen levels on the sulphur dioxide signalling pathway in rat penile corpus cavernosum. *Andrologia*. 2019;51(1):e13167. <https://doi.org/10.1111/and.13167>
  15. Zhao H, Jiang J, Xia J, Jiang R. Effect of low androgen levels on IKca and SKca3 channels in rat penile corpus cavernosum. *Andrologia*. 2018;50(9):e13075. <https://doi.org/10.1111/and.13075>
  16. Bae WJ, Zhu GQ, Choi SW, Jeong HC, Bashraheel F, Kim KS, Kim SJ, Cho HJ, Ha US, Hong SH, Lee JY, Oh HA, Koo HC, Kim DR, Hwang SY, Kim SW. Antioxidant and Antifibrotic Effect of a Herbal Formulation In Vitro and in the Experimental Andropause via Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6024839. <https://doi.org/10.1155/2017/6024839>
  17. Cui K, Li R, Chen R, Li M, Wang T, Yang J, Chen Z, Wang S, Liu J, Rao K. Androgen deficiency impairs erectile function in rats through promotion of corporal fibrosis. *Andrologia*. 2018;50(1). <https://doi.org/10.1111/and.12797>

18. ГОСТ 33215-2014. *Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными*. Правила оборудования помещений и организации процедур. Введ. 2017-01-06. М.: Стандартинформ, 2016.
19. ГОСТ 33216 – 2014. *Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными*. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. Введ. 2016-07-01. М.: Стандартинформ, 2016.
20. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of Animals used for Scientific purposes. *OJ L*. 2010;276: 33–79.
21. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No.123). Appendix A «Guidelines for the maintenance and care of animals». Adopted: Strasbourg, 18.03.1986, entry in force: 01.01.1991.
22. Mahler M, Berard M, Feinstein R, Gallagher A, Illgen-Wilcke B, Pritchett-Corning K, Raspa M. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim*. 2014;48(3): 178–192. <https://doi.org/10.1177/0023677213516312>
23. Hooijmans CR, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. A gold standard publication checklist to improve the quality of animal studies, to fully integrate the Three Rs, and to make systematic reviews more feasible. *Altern Lab Anim*. 2010;38(2): 167–182. <https://doi.org/10.1177/026119291003800208>
24. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2010;8(6):e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>
25. Szabo Z, Bradley K, Cahalane AK. Rabbit Soft Tissue Surgery. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2016;19(1):159–188. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2015.08.007>
26. Коган М.И. *Диагностика и лечение эректильной импотенции*: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону; 1986.
27. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. *N Engl J Med*. 1989;321:1648–1659.
28. Traish AM. Androgens play a pivotal role in maintaining penile tissue architecture and erection: a review. *J Androl*. 2009;30(4):363–369. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.006007>
29. Armagan A, Hatsushi K, Toselli P. The effects of testosterone deficiency on the structural integrity of the penile dorsal nerve in the rat. *Int J Impot Res*. 2007;20:73–78.
30. Rogers RS, Graziottin TM, Lin CM, Kan YW, Lue T. Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res*. 2003;15:26–37.
31. Shabsigh R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol*. 1997;15:21–26.
32. Traish A, Kim N. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sex Med*. 2005;2:759–770.
33. Zhang XH, Melman A, Disanto ME. Update on corpus cavernosum smooth muscle contractile pathways in erectile function: a role for testosterone? *J Sex Med*. 2011;8:1865–1879. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02218.x>
34. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, Porst H, Salonia A, Traish AM, Maggi M. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment – a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65:99–112. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.048>
18. *Guidelines for accommodation and care of animals*. Environment, housing and management. Adopted: 2017-01-06. Vved. 2017-01-06. М.: Standartinform, 2016. (in Russ.).
19. *Guidelines for accommodation and care of animals*. Species-specific provisions for laboratory rodents and rabbits. Vved. 2016-07-01. М.: Standartinform, 2016. (in Russ.).
20. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of Animals used for Scientific purposes. *OJ L*. 2010;276: 33–79.
21. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No.123). Appendix A «Guidelines for the maintenance and care of animals». Adopted: Strasbourg, 18.03.1986, entry in force: 01.01.1991.
22. Mahler M, Berard M, Feinstein R, Gallagher A, Illgen-Wilcke B, Pritchett-Corning K, Raspa M. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim*. 2014;48(3): 178–192. <https://doi.org/10.1177/0023677213516312>
23. Hooijmans CR, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. A gold standard publication checklist to improve the quality of animal studies, to fully integrate the Three Rs, and to make systematic reviews more feasible. *Altern Lab Anim*. 2010;38(2): 167–182. <https://doi.org/10.1177/026119291003800208>
24. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2010;8(6):e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>
25. Szabo Z, Bradley K, Cahalane AK. Rabbit Soft Tissue Surgery. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2016;19(1):159–188. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2015.08.007>
26. Kogan MI. *Diagnosis and treatment of erectile impotence* [dissertation]. Rostov-on-Don; 2010. (In Russ.).
27. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. *N Engl J Med*. 1989;321:1648–1659.
28. Traish AM. Androgens play a pivotal role in maintaining penile tissue architecture and erection: a review. *J Androl*. 2009;30(4):363–369. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.006007>
29. Armagan A, Hatsushi K, Toselli P. The effects of testosterone deficiency on the structural integrity of the penile dorsal nerve in the rat. *Int J Impot Res*. 2007;20:73–78.
30. Rogers RS, Graziottin TM, Lin CM, Kan YW, Lue T. Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res*. 2003;15:26–37.
31. Shabsigh R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol*. 1997;15:21–26.
32. Traish A, Kim N. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sex Med*. 2005;2:759–770.
33. Zhang XH, Melman A, Disanto ME. Update on corpus cavernosum smooth muscle contractile pathways in erectile function: a role for testosterone? *J Sex Med*. 2011;8:1865–1879. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02218.x>
34. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, Porst H, Salonia A, Traish AM, Maggi M. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment – a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65:99–112. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.048>
35. Chua RG, Calenda G, Zhang X, Siragusa J, Tong Y, Tar M, Aydin M, DiSanto ME, Melman A, Davies KP. Testosterone regulates erectile function and Vcsa1 expression in the corpora of rats. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;303:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.001>

35. Chua RG, Calenda G, Zhang X, Siragusa J, Tong Y, Tar M, Aydin M, DiSanto ME, Melman A, Davies KP. Testosterone regulates erectile function and Vcsa1 expression in the corpora of rats. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;303:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.001>
36. Wang XJ, Xu TY, Xia LL, Zhong S, Zhang XH, Zhu ZW, Chen DR, Liu Y, Fan Y, Xu C, Zhang MG, Shen ZJ. Castration impairs erectile organ structure and function by inhibiting autophagy and promoting apoptosis of corpus cavernosum smooth muscle cells in rats. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:1105–1115. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1011-3>
37. Kong X, Jiang J, Cheng B, Jiang R. Effect of low androgen status on the expression of adenosine A2A and A2B receptors in rat penile corpus cavernosum. *Andrologia.* 2019;51(9):e13344. <https://doi.org/10.1111/and.13344>
36. Wang XJ, Xu TY, Xia LL, Zhong S, Zhang XH, Zhu ZW, Chen DR, Liu Y, Fan Y, Xu C, Zhang MG, Shen ZJ. Castration impairs erectile organ structure and function by inhibiting autophagy and promoting apoptosis of corpus cavernosum smooth muscle cells in rats. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:1105–1115. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1011-3>
37. Kong X, Jiang J, Cheng B, Jiang R. Effect of low androgen status on the expression of adenosine A2A and A2B receptors in rat penile corpus cavernosum. *Andrologia.* 2019;51(9):e13344. <https://doi.org/10.1111/and.13344>

### Сведения об авторах

**Михаил Иосифович Коган** – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0002-1710-0169

e-mail: dept\_kogan@mail.ru

**Сергей Сергеевич Тодоров** – д.м.н., заведующий морфологическим отделом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0001-8476-5606

e-mail: sertodorov@gmail.com

**Игорь Витальевич Попов** – студент лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; лаборант кафедры «Биология и общая патология» ФГБОУ ВО ДГТУ

ORCID iD 0000-0002-9223-8731

e-mail: doc.igor.popov@gmail.com

**Илья Витальевич Попов** – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0001-7947-1654

e-mail: iljaropov17@gmail.com

**Маргарита Алексеевна Кулишова** – студентка факультета «Биоинженерия и ветеринарная медицина» ФГБОУ ВО ДГТУ

ORCID iD 0000-0001-8946-444X

e-mail: mad\_world.ru@list.ru

**Ермаков Алексей Михайлович** – д.б.н., профессор; заведующий кафедрой «Биология и общая патология» ФГБОУ ВО ДГТУ

ORCID iD 0000-0002-9834-3989

e-mail: amermakov@yandex.ru

**Сизякин Дмитрий Владимирович** – д.м.н., профессор; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0002-9627-2582

e-mail: dsiziakin@mail.ru

### Information about the authors

**Mikhail I. Kogan** – Honored Scientist of Russian Federation, M.D., Dr. Sc. (M), Full Prof.; Head, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0002-1710-0169

e-mail: dept\_kogan@mail.ru

**Sergey S. Todorov** – M.D., Dr. Sc. (M); Head, Morphology Division, Rostov State Medical University Clinic

ORCID iD 0000-0001-8476-5606

e-mail: sertodorov@gmail.com

**Igor V. Popov** – Student, General Medicine Faculty, Rostov State Medical University; Laboratory ass., Dept. of Biology and General Pathology, Don State Technical University

ORCID iD 0000-0002-9223-8731

e-mail: doc.igor.popov@gmail.com

**Ilya V. Popov** – Student, Pediatric Faculty, Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0001-7947-1654

e-mail: iljaropov17@gmail.com

**Margarita A. Kulishova** – Student, Bioengineering and Veterinary Medicine Faculty, Don State Technical University

ORCID iD 0000-0001-8946-444X

e-mail: mad\_world.ru@list.ru

**Alexey M. Ermakov** – V.M.D., Dr. Sc. (B), Full Prof.; Head, Dept. of Biology and General Pathology, Don State Technical University

ORCID iD 0000-0002-9834-3989

e-mail: amermakov@yandex.ru

**Dmitry V. Siziakin** – M.D., Dr. Sc. (M), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0002-9627-2582

e-mail: dsiziakin@mail.ru