

**М. І. Бойко, К. Р. Нуріманов**

## **Сучасні уявлення щодо периферичних механізмів ерекції**

*Рассмотрены периферические механизмы эрекции и регуляторный контроль за ними. Изучение последних стало возможно благодаря современным фармакофизиологическим методикам. Основным механизмом развития эрекции является расслабление гладкомышечных элементов пещеристых тел и кавернозных артерий. Ключом к возникновению последней является концентрация свободного саркоплазматического кальция. Медиаторы эрекции действуют через её снижение, а их антагонисты, наоборот, повышают ее. Основным проэректильным медиатором является оксид азота (NO), эффект которого опосредован системой гуанилатциклаза — цГМФ. Вазоактивный интестинальный пептид и простагландин E<sub>1</sub> играют дополнительную роль посредством аденилатциклазной системы. Среди их антагонистов необходимо назвать эндотелин, вазопрессин, кальцитонин и нейропептид Y. В развитии детумесценции принимают участие также фосфодиэстеразы — ферменты, разрушающие циклические мононуклеотиды (цГМФ и цАМФ). Наибольшей активностью в гладкомышечных структурах полового члена обладает фосфодиэстераза-5. 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. Понимание периферических механизмов эрекции обеспечило современные успехи и перспективы лечения эректильной дисфункции.*

Ерекція — це збільшення статевого члена за об'ємом відносно стану спокою та набуття механічної твердості, необхідної для проведення статевого акту.

Відомо, що ключем до розвитку ерекції є тонус геліцинових артерій та гладенької мускулатури кавернозних тіл. Він змінюється фазно під час ерекції. Залежно від цього змінюється кровонаповнення кавернозних просторів та виділяються наступні фази ерекції [1, 2, 107].

Фаза 0 — фаза спокою. У цій фазі переважає тонус симпатичної нервової системи: термінальні артеріоли та печеристі м'язові структури скорочені. Кровотік через кавернозні артерії мінімальний і забезпечує тільки трофічну функцію. Спостерігається вільний венозний відтік з кавернозних тіл. Статевий член знаходиться у всяячому положенні.

Фаза 1 — латентна фаза. Після сексуальної стимуляції парасимпатичний тонус починає превалювати. Знижується резистентність геліцинових артерій та кавернозної гладенької мускулатури, що веде до збільшення місцевого кровотоку. Статевий член подовжується, але внутрішньокавернозний тиск залишається незмінним.

Фаза 2 — фаза тумесценції. Відмічається швидке збільшення внутрішньокавернозного тиску внаслідок притоку крові.

© М. І. Бойко, К. Р. Нуріманов

Фаза 3 — фаза повної ерекції. Збільшені печеристі тіла притискують венозні судини до білочної оболонки, зашкоджуючи венозному відтоку (венооклюзивний механізм). Внутрішньокавернозний тиск підвищується, але є на 10–20 мм рт. ст. нижче за систолічний кров'яний тиск.

Фаза 4 — скелетна, або ригідна фаза. Впродовж попередніх трьох фаз статевий член збільшується в розмірах та набуває ригідності. В цій фазі означені властивості проявляються максимально. Внутрішньокавернозний тиск перевищує систолічний внаслідок довільного чи рефлекторного скорочення ішіокавернозних та бульбоспонгіозних м'язів. Кровотік через кавернозні артерії відсутній.

Фаза 5 — перехідна фаза. Баланс вегетативної нервової системи схиляється на користь симпатичної, внаслідок чого відбувається скорочення трабекулярної гладенької мускулатури та геліцинових артерій. Артеріальний кровотік слабкий, але венооклюзивний механізм ще активний.

Фаза 6 — фаза початкової детумесценції. Спостерігається помірне зниження внутрішньокавернозного тиску через зменшення притоку та полегшення венозного відтоку крові.

Фаза 7 — фаза детумесценції. Венооклюзивний механізм інактивується. Внутрішньокавернозний тиск швидко зменшується, статевий член повертається до розслабленого стану.

Вище наведене доводить зв'язок між фазними змінами тонуусу гладеньком'язових структур члена та рівновагою у нервовій системі. Серед її регулюючих механізмів виділяють холінергічні, адренергічні та неадренергічні нехолінергічні (НАНХ). На розвиток ерекції направлена діяльність парасимпатичної нервової системи, а процес детумесценції та стан спокою контролюються симпатичним відділом [3, 4, 6, 7].

Імпульси нервової системи передаються на гладеньку мускулатуру за допомогою хімічних посередників — медіаторів. Вони впливають головним чином на концентрацію вільного саркоплазматичного кальцію. Останній, надійшовши до цитоплазми клітини, викликає активацію скоротливих білків та власне скорочення. Медіатори симпатичної системи в цілому викликають збільшення внутрішньоклітинного кальцію. Ацетилхолін, оксид азоту (NO) та натрійуретичний фактор направлені на зниження концентрації вільного саркоплазматичного кальцію та розслаблення гладеньком'язової клітини (ГМК). Якщо знову повернутися до фаз ерекції, то видно, що її розвиток пов'язаний саме з розслабленням ГМК, а дія «медіаторів розслаблення» може розглядатись як проеректильна.

Внутрішньоклітинна дія медіаторів опосередкована вторинними передатчиками (циклічними мононуклеотидами, інозитол-трифосфатом тощо), що впливають на вміст кальцію у саркоплазмі. Узгоджену роботу гладеньком'язових структур забезпечують особливі міжклітинні контакти — нексуси. Через них поширюються регулюючі імпульси у гладеньком'язовій тканині за допомогою вторинних месенджерів та іонів. Внаслідок цього створюється єдиний синцитій [33, 34] (рис. 1). Таким чином, ерективна складова чоловічої статевої функції є результатом складної взаємодії гладеньком'язових структур статевого члена та нервової системи.

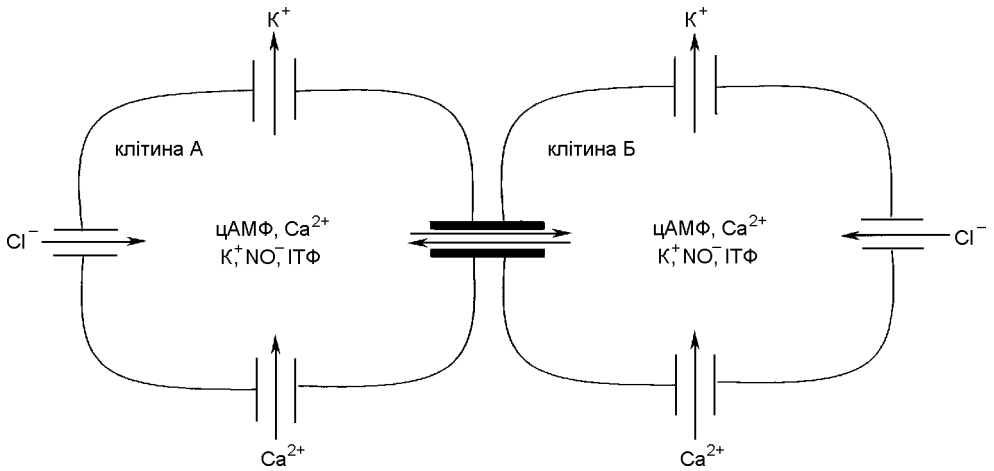


Рис. 1. Міжклітинні контакти — нексуси.

**Адренергічні механізми регуляції ерекції.** Як було зазначено вище, симпатична система контролює процес детумесценції та стан спокою. Експериментально показано, що кількість  $\alpha$ -адренорецепторів на порядок перевищує число  $\beta$ -адренорецепторів [77]. Вважається, що скорочення ГМК кавернозних артерій опосередковано здебільшого  $\alpha_2$ -рецепторами, в той час коли у трабекулярній ГМК переважають  $\alpha_1$ -рецептори [52, 90]. Та для забезпечення ерекції необхідна релаксація обох цих структур.

Наведене підтверджують наступні дані: клонідин (вибірково стимулюючи  $\alpha_2$ -рецептори) був менш ефективним, ніж фенілефрин та норепінефрин (стимулятор  $\alpha_1$ -рецепторів) для стимуляції скорочень смужки *corpus cavernosum* людини [33, 52, 73];  $\alpha_1$ -блокатор (празозин) більш ефективний, ніж  $\alpha_2$ -блокатор (раувольфін) для блокади скорочень смужки *corpus cavernosum* [52, 90], а в сегментах кавернозних артерій ефективнішим був раувольфін;  $\alpha$ -адреноблокатор (фентоламін, тироксамін) при введенні в *corpus cavernosum* викликає тумесценцію та ерекцію [22, 24, 25, 26, 30], а  $\alpha$ -агоніст (норадреналін) — детумесценцію [26]; внутрішньокавернозне введення  $\alpha_2$ -блокатора не викликало ерекції, підтверджуючи перевагу  $\alpha_1$ -рецепторів у підтриманні тону ГМК печеристих тіл.

Родину  $\beta$ -адренорецепторів представлено здебільшого  $\beta_2$ -адренорецепторами [32, 41, 52]. І хоча переважають  $\alpha$ -адренорецептори, існують повідомлення про достатню ефективність тербуталіну ( $\beta$ -адреноблокатор) в лікуванні персистуючої ерекції у випадку пріапізму [92].

**Холінергічні механізми регуляції ерекції.** Безперечно, що холінергічна стимуляція направлена на розвиток ерекції. Найбільше значення надається модулюючому впливу парасимпатичної іннервації. Передбачають три можливі механізми дії парасимпатичної системи щодо розвитку тумесценції та ерекції: 1) викид норадреналіну (НА) може бути порушеним через збудження мускаринових рецепторів на адренергічних нервових терміналях; 2) ефект НА блокується дією NO, секретованого ендотелієм та нервовими закінченнями НАНХ, при збудженні їх через мускаринові рецептори;

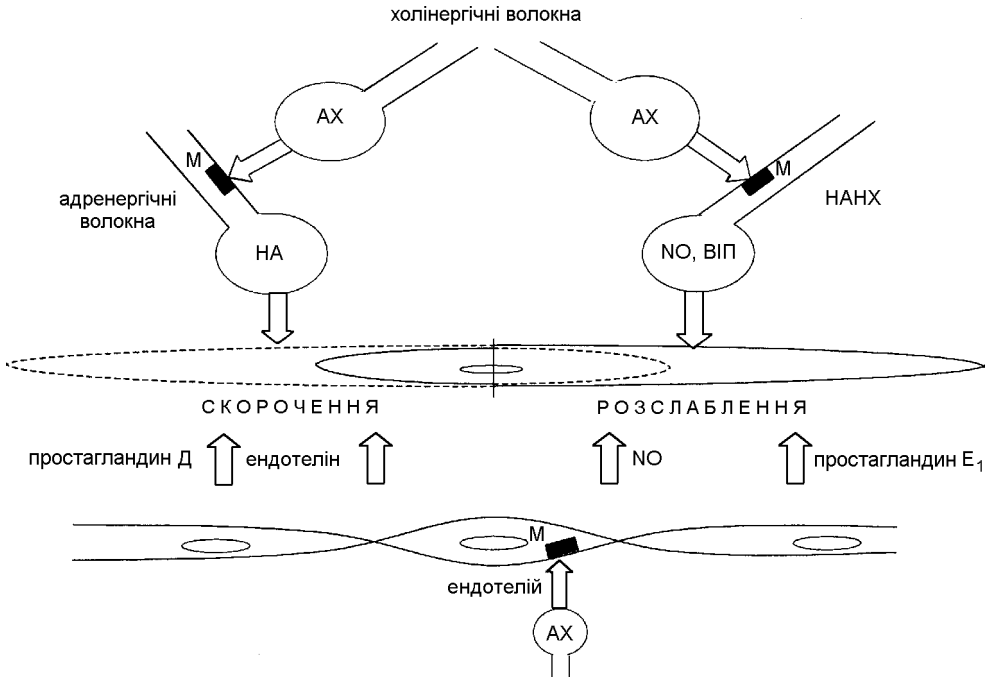


Рис. 2. Регуляція гладеньком'язового тону.

3) ефекту НА протидіють релаксуючі фактори холінергічних нервів — NO, вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП) (рис. 2).

Експериментальним підтвердженням вважають такі факти: у тканинах статевого члена людини виявлено нервові волокна, що при стимуляції електричним полем виділяють помічений  $[^3\text{H}]$  холін [21]; в ізольованих сегментах кавернозної артерії, скороченої під дією НА, карбохолінова релаксація тільки у високих концентраціях була менш ефективна, ніж у кавернозній тканині; деструкція ендотелію ліквідує чи значно зменшує релаксацію corpus cavernosum, викликану ацетилхоліном [106]; в ізольованому corpus spongiosum карбохолін викликав порушення секреції  $[^3\text{H}]$ НА з адренергічних нервів, яку відновлював скополамін [56]; ацетилхолін викликав повну ерекцію; даний ефект був зменшений атропіном та ліквідований повною блокадою М- та Н-холінорецепторів [96].

Але внутрішньокавернозно введений волонтерам атропін не впливав на ерекцію, викликану різноманітними стимулами [108].

*Неадренергічні нехолінергічні механізми регуляції ерекції.* Останнім часом стало відомо, що нервова регуляція ерекції не може бути пояснена простою взаємодією симпатичної та парасимпатичної систем. З тканин статевого члена виділена група речовин, що не відносяться до класичних медіаторів: ні до холінергічних, ні до адренергічних. У зв'язку з цим виникло поняття НАНХ-системи. Вона має особливі медіатори, які привернули увагу дослідників щодо своєї ролі у процесі ерекції. Основну роль серед них відіграють оксид азоту (NO), вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП), ендотелін (ЕТ), простагландини (ПГ).

Головною діючою речовиною серед медіаторів ерекції є оксид азоту. Джерелом NO є ендотелій та парасимпатичні нервові закінчення. Механізм дії NO пов'язаний з активацією системи гуанілатциклаза (ГЦ) — цГМФ (див. нижче). Її активація призводить до зменшення концентрації вільного саркоплазматичного кальцію, розслаблення гладеньком'язових структур статевого члена і, відповідно, до ерекції. Крім того, вважається, що NO може безпосередньо викликати відкриття калієвих каналів та стимулювати  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу. Останній механізм був показаний для трабекулярної мускулатури [51].  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза гіперполяризує мембрану, внаслідок чого зриваються потенціалзалежні кальцієві канали.

Синтезується оксид азоту NO-синтетазами (NOS — NO synthase) з амінокислоти аргініну за участю молекулярного кисню. Внаслідок цього утворюється амінокислота цитрулін та NO [28, 29, 81, 82]. Кофакторами цієї реакції є нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ), активований іонами кальцію кальмодулін та тетрагідроптеридин [11]. Окремо існують NO-синтетази ендотелію (eNOS) та нервової тканини (nNOS). Ендотеліальна NOS асоційована з клітинною мембраною [46], а невральна — знайдена у цитозолі [29]. Активність NO-синтетаз залежить від парціального тиску молекулярного кисню ( $p\text{O}_2$ ). В процесі ерекції  $p\text{O}_2$  підвищується з рівня, близького до такого у венозній крові ( $\approx 35$  мм рт. ст.), до 100 мм рт. ст. (тобто відбувається артеріалізація крові) [98]. У стані спокою (при низькому  $p\text{O}_2$ ) синтез NO різко пригнічений, що блокує релаксацію ГМК. Високий рівень  $p\text{O}_2$  відновлює активність NO-синтетаз.

Експериментальне підтвердження: аналоги L-аргініну (такі, як NG-нітроL-аргінін та ін.) інгібують NOS та релаксацію печеристої тканини; NO та його донатори є потужними агентами, що розширюють пенільні артерії та розслабляють синусоїдальні ГМК [66, 93]; імуногістологічно, поміченими анти-eNOS та анти-nNOS антитілами, виявлені NO-синтетази відповідно в ендотелії пенільних артерій і трабекулярної тканини та в автономній нервовій системі; що було підтверджено високою ферментативною активністю відносно до [ $^3\text{H}$ ]аргініну [28, 29]; на підтримку уявлень щодо провідної ролі nNOS-фракції свідчить те, що ізольована печериста тканина відповідала релаксацією на електричне подразнення нервів після деструкції ендотелію, крім того, реакція на ацетилхолін, брадикінін та субстанцію P була відсутня, що свідчить про їх непряму дію через ендотелій [18, 71]; *in vivo* показано, що введення інгібіторів NOS [62, 28] пригнічує ерекцію, викликану стимуляцією тазових нервів, а інтракавернозне введення донаторів NO групи викликає ерекцію [58, 85, 111].

Вивчається також прямий (цГМФ-незалежний) релаксуючий вплив NO на скоротливий апарат ГМК. В літературі описано його важливе значення в реалізації механізму дії оксиду азоту [10].

Дані, які применшують значення NO, говорять про існування трансгенних ліній мишей, у яких відсутні eNOS і nNOS, проте вони здатні до розмноження [63]. Це свідчить про складну адаптацію роду. Але, в даному випадку, необхідно звернути увагу на те, що дефіцит NO було закладено генетично та проявився він ще внутрішньоутробно, а еректильні дисфункції передбачають постнатальне ушкодження системи L-аргінін/NO.

Наступною важливою складовою НАНХ-медіаторів є нейропептиди. Направленість їх дії пов'язана як з розвитком ерекції, так і зі зворотним процесом. Розглянемо їх значення та основні властивості.

1) Родина ендотелінів складається з вазоконстрикторних пептидів, найбільш активний з яких ендотелін-1 (ЕТ-1). ЕТ поряд з норадреналіном вважаються основними медіаторами процесу детумесценції. Синтезують ЕТ ендотелій та ГМК печеристих тіл [89, 60]. Скорочення ГМК кавернозних тіл та однойменних артерій під дією ЕТ відбувається після еякуляції, внаслідок чого ерекція припиняється. Внутрішньоклітинні ефекти ЕТ щодо розвитку детумесценції опосередковані двома типами рецепторів ЕТ-А та ЕТ-В, пов'язаними з інозитол 3-фосфатним каскадом (див. нижче) [5, 61]. Крім того, ЕТ потенціюють ефекти катехоламінів (наприклад, НА [60]). Виділяють також ЕТ-С рецептори, активація яких призводить до секреції NO, але значення цього явища не зрозуміле до кінця [9, 115].

2) ВІП привернув до себе увагу як можливий медіатор ерекції. Доведено, що його знайдено у судинних та нервових структурах статевого члена [17, 37, 50, 74, 99, 114]. Було навіть визначено кількісну перевагу нервових волокон, що містять ВІП, над адренергічними волокнами [50]. Повідомляється про одночасну наявність ВІП та nNO-синтетази в тканинах *corpus cavernosum* [42], а також ВІП та ацетилхоліну у парасимпатичних волокнах [38, 39, 68]. На смужках *corpus cavernosum* людини [13, 17, 53, 56, 114], на препаратах огинаючих вен, скорочених під дією НА [74], а також на препараті глибокої дорсальної вени скороченої ПГФ<sub>2α</sub> [13] та препараті кавернозної артерії [53] ВІП виявив релаксуючий ефект. Вплив ВІП на ГМК опосередкований аденілатциклазним механізмом [43]. Однак нездатність ВІП викликати ерекцію при внутрішньокавернозному введенні здоровим волонтерам [109] та чоловікам з імпотенцією [13, 70] свідчить про допоміжну роль ВІП як НАНХ-медіатора.

3) Вважається, що нейропептид Y (НПУ) бере участь у детумесценції статевого члена [49]. Нерви, що містять НПУ, були знайдені у пенільних тканинах людини. Найбільшу їх кількість описано в адвенциї артеріальних та венозних судин, а також серед кавернозних ГМК [36, 112]. Однак повідомлення про скоротливий ефект НПУ суперечливі. Так, Yajima та співавт. [116], Hedlund та Andersson [53] не спостерігали його, а Kirkeby та співавт. [75] знаходять контракцію на смужках пенільних вен та кавернозних тіл.

4) Вазопресин було виявлено у кавернозній тканині людини у концентрації, яка в 10 разів перевищує його вміст у плазмі крові [36]. Його ефекти зводяться до контракційного впливу на ГМК [36, 94]. Однак антагоністи вазопресину не попереджали електрично викликані скорочення *corpus cavernosum* [36].

5) Кальцитонін — вазодилататор кавернозних судин людини [35, 64], який було знайдено у структурах статевого члена [100], при внутрішньокавернозному введенні викликав достатню еректильну відповідь.

6) Субстанція Р та соматостатин також існують у структурах статевого члена, але їх значення до кінця не зрозуміле.

Широке використання простагландину E<sub>1</sub> для лікування еректильних дисфункцій привернуло ще більшу увагу дослідників до питання про його фізіологічну роль у механізмі ерекції. У *corpus cavernosum* людини синтезуються різноманітні ейказаноїди [23] та міститься інактивуючий їх фермент (15-гідроксидегідрогеназа) [87]. Простагландин E<sub>1</sub> має релаксуючий ефект [78], а також попереджає секрецію НА з адренергічних закінчень [80, 84]. Його внутрішньоклітинним посередником є аденілатциклазна система. ПГD<sub>2</sub> має зворотний модулюючий ефект на адренергічні волокна [80], а ПГF<sub>2α</sub> та тромбоксан A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) є констрикторами ГМК [54]. Таким чином, похідні арахідонової кислоти беруть участь як у процесі ерекції, так і детумесценції.

З відомих біологічно активних речовин звертають на себе увагу гістамін та серотонін. Тканинні базофіли, що синтезують гістамін, знайдені у кавернозній тканині людини [91]. Його синтез також пов'язують з ендотелієм [31]. Через H<sub>1</sub>-рецептори гістамін викликає контракцію ГМК, а H<sub>2</sub>-рецептори опосередковують релаксацію [12]. Крім того, гістамін, можливо, стимулює секрецію NO [69] ендотелієм та здатний попереджати секрецію НА через H<sub>2</sub>-рецептори [79]. Маючи ці властивості, гістамін викликав ерекцію у волонтерів [14, 40]. Серотонін викликав дозозалежне скорочення міоцитів члена бика [76], а також попереджав збільшення внутрішньокавернозного тиску, стимульоване подразненням центрів спинного мозку [45].

АТФ та аденозин також є медіаторами НАНХ-системи у кавернозній тканині. Їх механізм дії не залежить від ендотелію [27, 105]. АТФ [103] та аденозин [104] при інтракавернозному введенні підвищують внутрішньокавернозний тиск та викликають ерекцію у собак.

Таким чином, система регуляції забезпечує перебіг усіх фаз ерекції за допомогою злагодженої взаємодії її складових частин. Фактори, що направлені на релаксацію гладеньком'язових структур статевого члена, викликають підвищення внутрішньокавернозного тиску та ерекцію. Контрактильні речовини, навпаки, забезпечують детумесценцію та підтримку стану спокою. Мішенню, до якої прикладається їх дія, є гладеньком'язова клітина. Можливість втручатися з лікувальною метою до внутрішньоклітинних структур виникла після детального вивчення її роботи. Щодо механізму ерекції, то важливими є як загальні моменти функціонування ГМК, так і специфічні для статевого члена.

*Фосфорилування міозину та тонус ГМК.* Як і в поперечносмугастому м'язі, вміст внутрішньоклітинного вільного кальцію регулює тонус гладенької мускулатури. У стані спокою рівень саркоплазматичного кальцію складає 120–270 нмоль/л, тоді як у позаклітинній рідині він коливається у межах 1,5–2 ммоль/л. Цей градієнт підтримується мембранним кальцієвим насосом та Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup>-переносником. Нервова та гуморальна стимуляція може відкривати кальцієві канали, внаслідок чого кальцій надходить до саркоплазми, що знижує його градієнт. Це підвищення вмісту саркоплазматичного кальцію (з 2–3 до 550–700 нмоль/л) запускає фосфорилування міозину та наступне гладеньком'язове скорочення (рис. 3). На відміну від поперечносмугастої мускулатури, де кальцій зв'язується білком, асоційованим з тонкими філаментами (тропоніном), у гладеньком'язовій

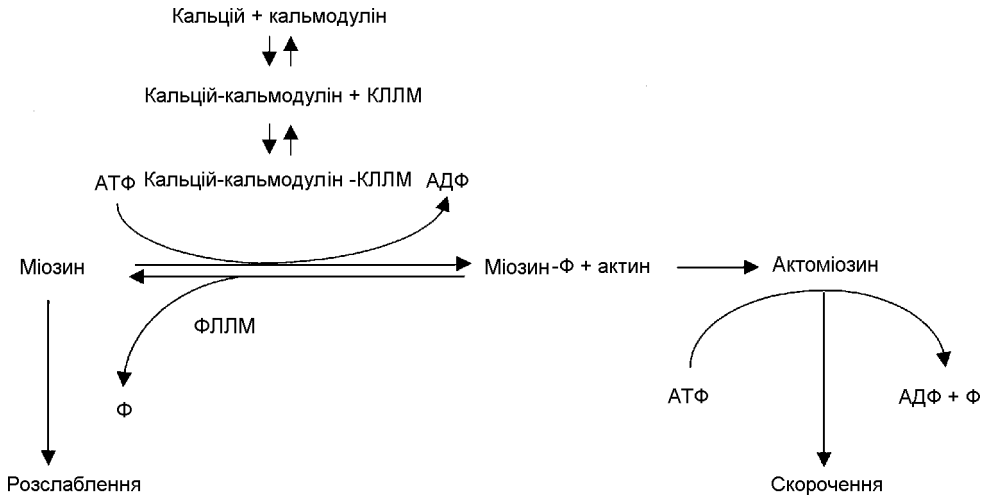


Рис. 3. Фосфорилування міозину та скорочення.

тканині він з'єднується з кальмодуліном. Цей кальцій-кальмодуліновий комплекс активує кіназу легких ланцюгів міозину (КЛЛМ). Остання каталізує фосфорилування легкого ланцюга міозину (ЛЛМ). Фосфорильований ЛЛМ активує АТФазу, що запускає рух голівок міозину (поперечні мостики) вздовж актинових філаментів, викликаючи скорочення гладеньком'язової клітини. Зниження вмісту кальцію викликає дисоціацію комплексу кальцій – кальмодулін – КЛЛМ, в результаті чого відбувається дефосфорилування ЛЛМ за допомогою фосфатази легких ланцюгів міозину (ФЛЛМ) та розслаблення гладенької мускулатури [88, 95, 110].

*Регуляція кальцієвої чутливості та зміни гладеньком'язового тону-су.* Останні експерименти показали, що у гладенькому м'язі відношення сили скорочення до концентрації вільного саркоплазматичного кальцію є змінною величиною та залежить від специфічних механізмів активації [67, 101]. Наприклад,  $\alpha$ -адреноміметики збільшують його, демонструючи сенсibiliзуючий ефект. Це показало, що за постійної концентрації вільного саркоплазматичного кальцію може спостерігатися зміна сили скорочення. Сенситизуючі агоністи були опосередковані гуанозинтрифосфат (ГТФ) зв'язуючим протеїном, що активує протеїнкіназу С та арахідонову кислоту як вторинні месенджери [59]. Останні інгібують фосфатазу легких ланцюгів міозину, чим збільшують концентрацію фосфорильованих ЛЛМ. Таким чином, пояснюють посилення м'язового скорочення, під час якого за допомогою сучасних методів не визначаються зміни концентрації кальцію.

Кальцієва десенситизація відбувається *in vivo* при концентрації кальцію, вищої за необхідну для активації КЛЛМ. Така висока концентрація кальцію активує кальцій-кальмодулінзалежну протеїнкіназу II, яка в свою чергу знижує афінність КЛЛМ до  $Ca^{++}$ -кальмодуліну, фосфорилуючи її специфічний центр [83]. Таким чином, зниження активності КЛЛМ призводить до підвищення дефосфорилування міозину фосфатазою (ФЛЛМ) та до наступного зниження тонузу гладенького м'яза.



*Електромеханічне поєднання у тонусі ГМК.* Трансформація енергії електричного імпульсу в механічне скорочення ГМК розглядається як поняття електромеханічного поєднання. При цьому зміна концентрації кальцію зумовлена коливанням мембранного потенціалу. Потенціал дії та тривала зміна потенціалу спокою (з  $-40$  до  $-70$  мВ) відносно позаклітинного простору відкривають потенціалзалежні кальцієві канали L-типу [65]. В результаті кальцій входить у саркоплазму відповідно до градієнта концентрації. Зміна мембранного потенціалу може також впливати на інші мембранні канали. Так,  $\beta$ -адренергічні засоби чи натрійуретичний фактор активують калієві канали за допомогою циклічних мононуклеотидів. Останні активують протеїнкінази G та A, які фосфорилують білки калієвих каналів з наступною гіперполяризацією клітинної мембрани. Гіперполяризація інактивує кальцієві канали L-типу, що призводить до зниження входу кальцію та, відповідно, розслаблення гладенького м'яза [88, 95, 110].

Експериментальним підтвердженням зазначеного вважають такі дані: засоби, що відкривають калієві канали та викликають гіперполяризацію (пінацидил, нікорандил) попереджали відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів [86, 113] та послаблювали контракційний ефект НА та ET-1 [57]; блокатори кальцієвих каналів L-типу (дилтіазем, ніфідипін) знижували скоротливий ефект НА [47] та ПГ [72] на 50%.

*Фармакомеханічне поєднання у тонусі ГМК.* Фармакомеханічне поєднання розуміють як регуляцію тонусу ГМК за допомогою впливу на концентрацію саркоплазматичного кальцію без попередніх змін мембранного потенціалу. Головним механізмом у даному випадку є утворення інозитол 1,4,5-трифосфата (ІТФ) та регуляція кальцієвої чутливості (рис. 4). Крім того, специфічні засоби здатні активувати кальцієві канали L-типу при сталому мембранному потенціалі. Внаслідок цього зростає концентрація вільного внутрішньоклітинного кальцію та відбувається скорочення ГМК. Різноманітні агоністи ( $\alpha$ -адреноміметики, ангіотензин, вазопресин) зв'язуються зі специфічними мембранними рецепторами, які поєднані через G-протеїн з фосфоліпазою C (ФЛ). Остання гідролізує фосфоінозитол 4,5-дифосфат (ФІДФ) у 1,2-диацилгліцерол (ДГ) та ІТФ. Водорозчинний ІТФ зв'язується зі своїм специфічним рецептором [19, 44] на мембрані саркоплазматичного ретикулума (внутрішньоклітинне депо кальцію). Так як концентрація кальцію ретикулума становить приблизно 1 ммоль/л, то кальцій входить до саркоплазми за градієнтом концентрації та починає скорочення. Крім того, це підвищення концентрації кальцію активує особливі кальційзалежні кальцієві канали, що додатково полегшує його вхід до саркоплазми [88, 95, 110].

Фармакомеханічне розслаблення опосередковується внутрішньоклітинними циклічними нуклеотидами та системою протеїнкіназ. NO діє через цитозольну гуанілатциклазу [8], тоді як передсердний натрійуретичний фактор (ПНФ) діє на мембранну її форму. Гуанілатциклаза генерує цГМФ, який активує протеїнкіназу Г (ПГК) та меншою мірою, протеїнкіназу А. Цей механізм має пріоритетне значення, крім того описаний ще й допоміжний. Через специфічний рецептор ВІП, ПГЕ<sub>1</sub> та  $\beta$ -адреноміметики активують мембранну аденілатциклазу (АЦ), яка генерує цАМФ. Останній активує

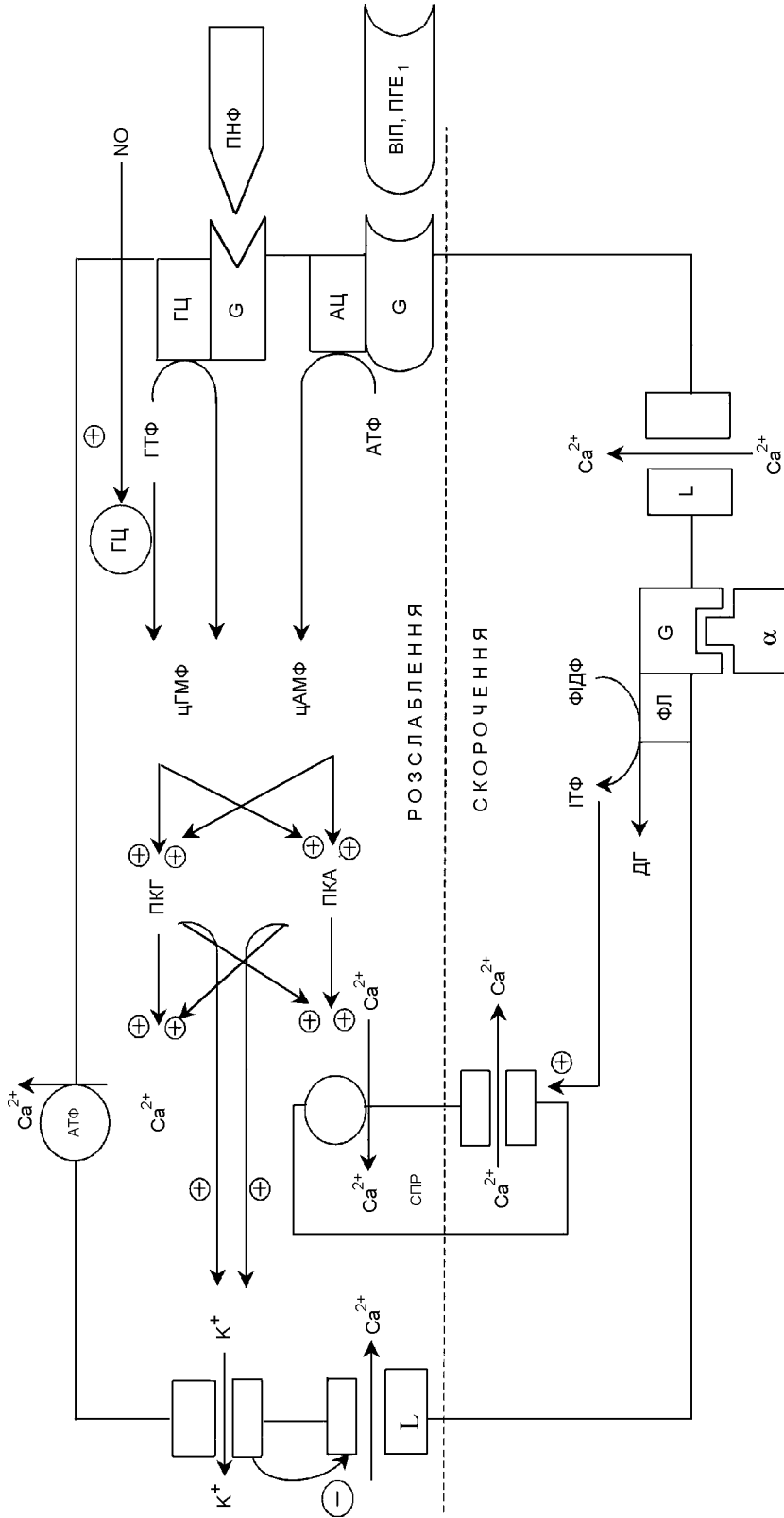


Рис. 4. Внутрішньоклітинні шляхи регуляції гладеньком'язового тонусу.

протеїнкіназу А та, меншою мірою, протеїнкіназу Г. Активовані протеїнкінази, в свою чергу, фосфорилують білок-інгібітор кальцієвої помпи на мембрані саркоплазматичного ретикулума. В результаті помпа звільняється від дії інгібітора та вміст саркоплазматичного кальцію зменшується, відбувається розслаблення. Одночасно протеїнкінази активують цитолемну кальцієву помпу, що також веде до зменшення концентрації кальцію [88, 95, 97].

**Фосфодіестерази.** Так як можливість використання інгібіторів фосфодіестераз (ФДЕ) у лікуванні еректильних дисфункцій нині набула важливого значення, то деякі їх властивості необхідно розглянути. Внутрішньоклітинні посередники регуляції тонусу ГМК — цАМФ та цГМФ — інактивуються фосфодіестеразами в процесі гідролізу. Ця роль у регуляції гладеньком'язового тонусу та специфічність для окремих видів та тканин зробили фосфодіестерази привабливою мішенню для фармакологічного втручання. Селективні інгібітори ізоензимів викликають специфічний тканинний ефект. Виділені п'ять родин фосфодіестераз гладеньких клітин [20]: Са<sup>+</sup>-кальмодулінстимульована (ФДЕ-1), цГМФ — стимульована (ФДЕ-2), цГМФ-інгібована (ФДЕ-3), цАМФ-специфічна (ФДЕ-4), цГМФ-специфічна (ФДЕ-5). Крім того, родини розділені на підродини. Їх ідентифікацію проводили паралельно синтезу специфічних або частково специфічних інгібіторів. ФДЕ-3, ФДЕ-4 та ФДЕ-5 — ізоензимами були знайдені у кавернозній тканині людини [98, 102]. За функціональною активністю найбільш ефективною для індукованої релаксації вважають ФДЕ-5 [48]. Найбільш відомим з інгібіторів фосфодіестераз є силденафіл (Віагра), хоча вже синтезовані нові засоби, наприклад ІС351 (інгібітор ФДЕ-5).

## **Висновки**

Об'єднані зусилля дослідників дозволили уявити периферичні механізми ерекції та регуляторний контроль за ними. Останні дані отримані завдяки вдосконаленим фармакофізіологічним методикам. Основним механізмом розвитку ерекції є релаксація гладеньком'язових елементів печеристих тіл та кавернозних артерій. Ключем до розвитку останньої є концентрація вільного саркоплазматичного кальцію. Проеректильні медіатори викликають її зниження, а їх антагоністи, навпаки, — підвищення. Головним медіатором ерекції є оксид азоту (NO), вплив якого опосередковується системою гуанілатциклаза-цГМФ. Інші, такі, як вазоактивний інтестинальний пептид, простагландин E<sub>1</sub>, виконують допоміжну роль за допомогою аденілатциклазної системи. Серед їх антагоністів необхідно назвати ендотеліни, вазопресин, кальцитонін та нейропептид Y. У зворотному розвитку ерекції беруть участь також фосфодіестерази — ферменти, що руйнують вторинні посередники (цГМФ та цАМФ). Найбільш активною з них у гладеньком'язових структурах статевого члена є фосфодіестераза-5. Певний інтерес представляють і механізми регуляції кальцієвої чутливості та функціонування особливих міжклітинних контактів — нексусів. Фазні зміни у діяльності системи регуляції відображаються у коливанні гладеньком'язового тонусу, що разом забезпечує злагоджений перебіг ерекції.

Сподіваємось, що розуміння периферичних механізмів ерекції відкриє шлях до нових патофізіологічних та терапевтичних перспектив еректильної дисфункції.

**М. І. Boyko, K. R. Nurymanov**

### **THE MODERN CONCEPT OF THE PERIPHERAL ERECTILE MECHANISMS**

The article describes the peripheral mechanisms of erection and control over them. This knowledge has been acquired as a result of the recent development of pharmacological research designed to study the regulation of erectile smooth muscle tone. Smooth muscle fibres of the corpora cavernosa and arteries supplying the penis relax in response to a reduction of intracellular calcium. This relaxation allows both an increase of the blood flow to the penis and opening of sinusoid spaces. Cyclic nucleotides, cGMP and cAMP, are intracellular messengers of the mediators acting on smooth muscle fibres and regulating these intracellular calcium movements. Nitric oxide (NO) increases the intracellular cGMP concentration that triggers relaxation. Other proerectile mediators, such as vasoactive intestinal polypeptide, prostaglandin E<sub>1</sub>, are of the secondary importance. In contrast, neurotransmitters of the sympathetic nervous system (norepinephrine), neuropeptide Y, and endothelin induce contraction of cavernous smooth muscle fibres, thereby opposing erection. Oxygenation of the cavernous tissue is also an important factor in the regulation of local mechanisms of erection. Regulation of calcium sensitivity as well as functioning of intracellular contact – gap junction are of certain interest. A better understanding of the peripheral pharmacology of erection opens the way to new pathophysiological and therapeutic prospects in the broad context of erectile dysfunction.

*Institute of Urology and Nephrology  
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бойко Н. И. Кровоснабжение полового члена и гемодинамика эрекции // Сексология и андрология. — 1996. — №3. — С.6-12.
2. Бойко М. І. Сучасні уявлення про механізм ерекції // Урологія. — 2000. — 4, №1. — С.99-103.
3. Бойко М. І., Борисенко Ю. О., Бистров Л. О. Клінічна сексологія і андрологія / Під ред. Возіанова О. Ф., Горпинченко І. І — К.: Здоров'я, 1996. — 536 с.
4. Бойко Н. И., Борисенко Ю.А., Быстров Л. А. и др. Сексология и андрология / Под ред. Возіанова А. Ф., Горпинченко И. И. — К.: Абрис, 1997. — 880 с.
5. Вавілова Г. Л., Акопова О. В., Сагач В. Ф. Ендотеліальні фактори в регуляції активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази // Фізіол. журн. — 2000. — 46, №4. — С.101-117.
6. Вагнер Г., Грин Р. Импотенция (физиология, психология, хирургия, диагностика и лечение). — М.: Медицина, 1985. — 240 с.
7. Васильченко Г. С., Агаркова Т. Е., Агарков С. Т. и др. Сексопатология: справочник / Под ред. Васильченко Г. С. — М.: Медицина, 1990. — 576 с.
8. Мойбенко О. О., Сагач В. Ф., Шаповал Л. М. та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця // Фізіол. журн. — 1997. — 43, №1-2. — С.3-18.
9. Сагач В. Ф. Ендотелін та серцево-судинна система // Фізіол. журн. — 1998. — 44, №1-2. — С.104-111.
10. Сагач В. Ф., Андрухов О. Я. Вплив оксиду азоту на скорочувальну активність скінованих препаратів гладеньких м'язів ворітної вени щура // Фізіол. журн. — 2000. — 46. — С.3-9.

11. *Ткаченко М. М.* Оксид азоту та судинна регуляція // Журн. АМН України. — 1997. — **3**, №2. — С.241-254.
12. *Adaikan P. G., Karim S. M.* Effects of histamine on the human penis muscle in vitro // Eur. J. Pharmacol. — 1977. — **45**. — P.261-266.
13. *Adaikan P. G., Kottogoda S. R., Ratnam S. S.* Is vasoactive intestinal polypeptide the principal transmitter involved in human penile erection? // J. Urol. — 1986. — **136**. — P.638-640.
14. *Adaikan P. G., Lau L. C., NG S. C., Ratnam S. S.* Physiopharmacology of human penile erection — autonomic/nitergic neurotransmission and receptors of the human corpus cavernosum // Asian Pac. J. Pharmacol. — 1991. — **6**. — P.213-227.
15. *Andersson K.-E.* Clinical pharmacology of potassium channel openers // Pharmacol. Toncol. — 1992. — **70**. — P.244-264.
16. *Andersson K.-E., Fovaeus M., Hedlund H., Lundin S.* Characterization of immunoreactive arginine vasopressin (AVP) in and effects of AVP on isolated human penile erectile tissue // J. Urol. — 1986. — **137**. — P.1278-1282.
17. *Andersson K.-E., Hedlund H., Mattiasson A. et al.* Relaxation of isolated human corpus spongiosum induced by vasoactive intestinal polypeptide, substance P, carbachol and electrical field stimulation // World J. Urol. — 1983. — **1**. — P.203-208.
18. *Azadzo K. M., Kim N., Brown M. L. et al.* Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone // J. Urol. — 1992. — **147**. — P.220-225.
19. *Berridge M. J.* Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers // Biochem. J. — 1984. — **220**. — P.345-360.
20. *Beavo J. A., Conti M., Heaslip R. G.* Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases // Mol. Pharmacol. — 1994. — **46**. — P.399-405.
21. *Blanco R., Saenz de Tejada I., Goldstein I. et al.* Dysfunctional penile cholinergic nerves in diabetic impotent men // J. Urol. — 1992. — **144**. — P.278-280.
22. *Blum M. D., Bahnon R. R., Porter T. M., Carter M. F.* Effect of local alpha-adrenergic blockade on human penile erection // Ibid. — 1985. — **134**. — P.479-481.
23. *Bornman M. S., Franz R. C., Jacobs D. J., Du Plessis D. J.* Thromboxane B<sub>2</sub> production during erection // Andrologia — 1986. — **18**. — P.220-223.
24. *Brindley G. S.* Cavernosal alpha-blockade and human penile erection // J. Physiol. Lond. — 1983. — **342**. — P.24.
25. *Brindley G. S.* Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence // Brit. J. Psychiatry. — 1983. — **143**. — P.332-337.
26. *Brindley G. S.* Pilot experiments on the actions of drugs injected into the human corpus cavernosum penis // Brit. J. Pharmacol. — 1986. — **87**. — P.495-500.
27. *Broderick G., Hypolite J., Levin R. M.* In-vitro contractile response of the rabbit corpus cavernosa to field stimulation and autonomic agonists and antagonists: a qualitative study // NeuroUrol. Urodyn. — 1991. — **10**. — P.607-615.
28. *Burnett A. L., Lowenstein C. J., Bredt D. S. et al.* Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection // Science Wash. — 1992. — **257**. — P.401-403.
29. *Bush P. A., Gonzalez N. E., Ignarro L. J.* Biosynthesis of nitric oxide and citrulline from L-arginine by constitutive nitric oxide synthase present in rabbit corpus cavernosum // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1992. — **186**. — P.308-314.
30. *Buvat J., Lemaire A., Buvat-Herbaut M., Marcolin G.* Safety of intracavernous injections using an alpha-blocking agent // J. Urol. — 1989. — **141**. — P.1364-1367.
31. *Cabanie M., Godfraind T.* The role of histamine in the cardiovascular system // Drugs Exp. Clin. Res. — 1988. — **14**. — P.141-147.
32. *Carati C.J., Goldie R.G., Warton A. et al.* Pharmacology of the erectile tissue of the canine penis // Pharmacol. Res. Commun. — 1985. — **17**. — P.951.
33. *Christ G. J., Brink P. R., Melman A., Spray D. C.* The role of gap junctions and ion channels in the modulation of electrical and chemical signals in human corpus cavernosum smooth muscle // Int. J. Impotence Res. — 1993. — **5**. — P. 77-96.
34. *Christ G. J., Brink P. R., Moreno A. P. et al.* Gap junction-mediated intercellular

- diffusion of Ca<sup>2+</sup> in cultured human corporal smooth muscle // *Amer. J. Physiol.* — 1992. — **263**. — P.373-383.
35. *Crossman D., McEwan J., Mac Dermot J. et al.* Human calcitonin gene-related peptide activates adenylate cyclase and releases prostacyclin from human umbilical vein endothelial cells // *Brit. J. Pharmacol.* — 1987. — **92**. — P.695-701.
  36. *Crowe R., Burnstock G., Dickinson I. K., Pryor J. P.* The human penis: an unusual penetration of NPY-immunoreactive nerves within the medial muscle coat of the deep dorsal vein // *J. Urol.* — 1991. — **145**. — P.1292-1296.
  37. *Crowe R., Lincoln J., Blackley P. F. et al.* Vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive nerves in the diabetic penis: a comparison between streptozotocin-treated rats and man // *Diabetes.* — 1983. — **32**. — P.1075-1077.
  38. *Dail W. G., Minorsky N., Moll M. A., Manzanares K.* The hypogastric nerve pathway to penile erectile tissue: histochemical evidence supporting vasodilator role // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1986. — **15**. — P.341-349.
  39. *Dail W. G., Moll M. A., Weber K.* Localization of vasoactive intestinal polypeptide in penile erectile tissue and in the major pelvic ganglion of the rat // *Neuroscience.* — 1983. — **10**. — P.1379-1386.
  40. *DE Miranda Cara A., Claro J. A., Nahoum C., De Nucci G.* Comparison of the penile erection induced by intracavernous injection of papaverine and histamine in patients with psychogenic erection // *Int. J. Impotence Res.* — 1992. — **4**. — P.137.
  41. *Dhabuwala C.B., Ramakrishna V.R., Anderson G.F.* Beta-adrenergic receptors in human cavernous tissue // *J. Urol.* — 1985. — **133**. — P.721.
  42. *Ehmke H., Junemann K.-P., Mayer B., Kummer W.* Nitric oxide synthase and vasoactive intestinal polypeptide colocalization in neurons innervating the human penile circulation // *Int. J. Impotence Res.* — 1995. — **7**. — P.147.
  43. *Fahrenkrug J.* BIII and autonomic neurotransmission // *Pharmacol. Ther.* — 1989. — **41**. — P.515-534.
  44. *Ferris C. D., Snyder S. H.* Inositol 1,4,5-triphosphate-activated calcium channels // *Annu. Rev. Physiol.* — 1992. — **54**. — P.469-488.
  45. *Finberg J. P. M., Vaedi Y.* Inhibitory effect of 5-hydroxytryptamine on penile erectile function in the rat // *Brit. J. Pharmacol.* — 1990. — **101**. — P.698-702.
  46. *Förstermann U., Schmidt H. H. H. W., Pollock J. S. et al.* Isoforms of nitric oxide synthase // *Biochem. Pharmacol.* — 1991. — **42**. — P.1849-1857.
  47. *Fovaeus M., Andersson K.-E., Hedlund H.* Effects of some calcium channel blockers on isolated human penile erectile tissue // *J. Urol.* — 1987. — **138**. — P.1267-1272.
  48. *Gingell C. J. C., Jardin A., Olsson A. M. et al.* UK-92480, a new oral treatment for erectile dysfunction // *J. Urol.* — 1996. — **155**. — P.495A.
  49. *Giuliano F., Bernabe J., Jardin A., Rouseau J. P.* Antierectile role of the sympathetic nervous system in rats // *Ibid.* — 1993. — **150**. — P.519-524.
  50. *Gu J., Polak J. M., Probert L. et al.* Peptidergic innervation of the human male genital tract // *Ibid.* — 1983. — **130**. — P.386-391.
  51. *Gupta S., Moreland R. B., Munarriz R. et al.* Possible role of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase in the regulation of human corpus cavernosum smooth muscle contractility by nitric oxide // *Brit. J. Pharmacol.* — 1995. — **116**. — P.2201.
  52. *Hedlund H., Andersson K.-E.* Comparison of the responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery // *J. Auton. Pharmacol.* — 1985. — **5**. — P.81-88.
  53. *Hedlund H., Andersson K.-E.* Effects of some peptides on isolated human penile erectile tissue and cavernous artery // *Acta Physiol. Scand.* — 1985. — **124**. — P.413-419.
  54. *Hedlund H., Andersson K.-E.* Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery // *J. Urol.* — 1985. — **134**. — P.1245-1250.
  55. *Hedlund H., Andersson K.-E.* Pre- and postjunctional adreno- and muscarinic receptor functions in the isolated human corpus spongiosum urethane // *J. Auton. Pharmacol.* — 1984. — **4**. — P.241-249.

56. Hedlund P., Alm P., Hedlund H. et al. Localization and effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in human penile erectile tissues // *Acta Physiol Scand.* — 1994. — **150**. — P.103-104.
57. Hedlund P., Holmquist F., Hedlund H., Andersson K.-E. Effects of nicorandil on human isolated corpus cavernosum and cavernous artery // *J. Urol* — 1994. — **161**. — P.1107-1113.
58. Hellstrom W. J. G., Monga M., Wang R. et al. Penile erection in the primate: induction with nitric oxide donors // *Ibid.* — 1994. — **151**. — P.1723.
59. Himpens B., Kitazawa T., Somlyo A.P. Agonist dependent modulation of Ca<sup>2+</sup> sensitivity in rabbit pulmonary artery smooth muscle // *Pflugers Arch.* — 1990. — **417**. — P.21-28.
60. Holmquist F., Andersson K.-E., Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man // *Acta Physiol. Scand.* — 1990. — **139**. — P.113-122.
61. Holmquist, F., Persson K., Garcia-Pascual A., Andersson K.-E. Phospholipase C activation by endothelin-1 and noradrenalin in isolated penile erectile tissue from rabbit // *J. Urol.* — 1992. — **147**. — P.1632-1635.
62. Holmquist F., Stief C.G., Jonas U., Andersson K.-E. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine on the erectile response to cavernous nerve stimulation in the rabbit // *Acta. Physiol. Scand.* — 1991. — **143**. — P.299.
63. Huang P. L., Dawson T. M., Bredt D. S., Snyder S. H., Fishman M. C. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene // *Cell* — 1993. — **75**. — P.1273-1286.
64. Hughes A., Thorn S., Martin G., Sever P. Endothelial dependent relaxation of human arteries by peptide hormones // *Clin. Sci.* — 1985. — **13**. — P.88.
65. Hurwitz L. Pharmacology of calcium channels and smooth muscle // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1986. — **26**. — P.225-258.
66. Ignarro L.J., Bush P.A., Buga G. M. et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — **170**. — P.843.
67. Itoh H., Lederis K. Contraction of rat thoracic aorta strips induced by phorbol 12-myristate 13-acetate // *Amer. J. Physiol.* — 1987. — **252**. — P.244-247.
68. Keast J. R., De Groat W. C. Immunohistochemical characterization of pelvic neurons which project to the bladder, colon, or penis in rats // *J. Comp. Neurol.* — 1989. — **288**. — P.387-400.
69. Kelm M., Feelisch M., Krebber T. et al. Mechanisms of histamine-induced coronary vasodilatation: H<sub>1</sub>-receptor-mediated release of endothelium-derived nitric oxide // *J. Vase. Res.* — 1993. — **30**. — P.132-138.
70. Kiely E. A., Bloom S. R., Williams G. Penile response to intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide alone and in combination with other vasoactive agents // *Brit. J. Urol* — 1989. — **64**. — P.191-194.
71. Kimoto Y., Kessler R., Constantinou C. E. Endothelium dependent relaxation of human corpus cavernosum by bradykinin // *J. Urol.* — 1990. — **144**. — P.1015-1017.
72. Kimura K., Hashine K., Tamura M. et al. Alpha receptor and prostaglandin receptor-operated calcium channels in human corpus cavernosum (Abstract) // *Int. J. Impotence Res.* — 1990. — **2**. — P.17.
73. Kimura K., Kawanishi Y., Tamura M., Imagawa A. Assessment of the alpha-adrenergic receptors in isolated human and canine corpus cavernosum tissue // *Ibid.* — 1989. — **1**. — P.185-189.
74. Kirkeby H. J., Fahrenkrug J., Holmquist F., Ottesen B. Vasoactive intestinal polypeptide (BIII) and peptide histidine methionine (PHM) in human penile corpus cavernosum tissue and circumflex veins: localization and in vitro effects // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1992. — **22**. — P.24-30.
75. Kirkeby H. J., Jorgensen J., Ottesen B. Neuropeptide Y (NPY) in human penile corpus cavernosum and circumflex veins // *J. Urol.* — 1990. — **145**. — P.605-609.

76. *Klinge E., Sjöstrand N. O.* Contraction and relaxation of the retractor penis muscle and the penile artery of the bull // *Acta Physiol Scand.* — 1974. — **420**. — P.1-88.
77. *Levin R. M., Wein A. J.* Adrenergic alpha-receptors outnumber beta-receptors in human penile corpus cavernosum // *Invest. Urol.* — 1980. — **18**. — P.225-226.
78. *Luduena F. P., Grigas E. O.* Effect of some biological substances on the dog retractor penis in vitro // *Arch. Int. Pharmacodyn.* — 1972. — **196**. — P.269-274.
79. *McGrath M. A., Shephred J. T.* Inhibition of adrenergic neurotransmission in canine vascular smooth muscle by histamine: mediation by H<sub>2</sub>-receptors // *Circ. Res.* — 1976. — **39**. — P.566-573.
80. *Molderings G. J., Van Ahlen H., Göthmert M.* Modulation of noradrenaline release in human corpus cavernosum by presynaptic prostaglandin receptors // *Int. J. Impotence Res.* — 1992. — **4**. — P.19-26.
81. *Moncada S.* The L-arginine-nitric oxide pathway. The 1991 Ulf von Euler Lecture // *Acta. Physiol. Scand.* — 1992. — **145**. — P.201.
82. *Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.* Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine // *Biochem. Pharmacol.* — 1989. — **38**. — P.1709.
83. *Olson N.J., Pearson R.B., Needleman D.S. et al.* Regulatory and structural motifs of chicken gizzard myosin light chain kinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1990. — **87**. — P.2284-2288.
84. *Porst H.* Prostaglandin E<sub>1</sub> bei erektiler Dysfunktion // *Urologe.* — 1989. — **28**. — P.94-98.
85. *Porst H.* Prostaglandin E<sub>1</sub> and the nitric oxide donor linsidomine for erectile failure: a diagnostic comparative study of 40 patients // *J. Urol.* — 1993. — **149**. — P.1280.
86. *Robertson D. W., Steinberg M. I.* Potassium channel modulators: scientific applications and therapeutic promise // *J. Med. Chem.* — 1990. — **33**. — P.1529-1541.
87. *Roy A. C., Adaikan P. G., Sen D. K., Ratnam S. S.* Prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase activity in human penile corpora cavernosa and its significance in prostaglandin-mediated penile erection // *Brit. J. Urol.* — 1989. — **64**. — P.180-182.
88. *Ruegg J. C.* Muskel. — In: *Physiologie des Menschen.* Schmidt-Thewes (ed). Springer, Berlin, Heidelberg, New York. — 1995. — P.67-87.
89. *Saenz de Tejada I., Carson M. P., De Las Morenas A. et al.* Endotelin: localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum // *Amer. J. Physiol.* — 1991. — **261**. — H1078-H1085.
90. *Saenz de Tejada I., Kim N., Lagan I., Krane R. J., Goldstein I.* Regulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum // *J. Urol.* — 1989. — **142**. — P.1117-1121.
91. *Sathananthan A. H., Adaikan P. G., Lau L. C. et al.* Fine structure of the human corpus cavernosum // *Arch. Androl.* — 1991. — **26**. — P.107-117.
92. *Shanta T. R., Finnerty D. P., Rodriques A. P.* Treatment of persistent penile erection and priapism using terbutaline // *J. Urol.* — 1989. — **141**. — P.1427-1429.
93. *Simonsen U., Prieto D., Saenz de Tejada I., Garcia-Sacristan A.* Involvement of nitric oxide in non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission of horse deep penile arteries: Role of charybdotoxin-sensitive K<sup>+</sup>-channels // *Brit. J. Pharmacol.* — 1995. — **116**. — P.2582.
94. *Sjöstrand N. O., Klinge E.* Principal mechanisms controlling penile retraction and protrusion in rabbits // *Acta Physiol. Scand.* — 1979. — **106**. — P.199-214.
95. *Somlyo A. P., Somlyo A. V.* Signal transduction and regulation in smooth muscle // *Nature.* — 1994. — **372**. — P.231-236.
96. *Stief C. G., Benard F., Bosch R. J. L. H. et al.* Acetylcholine as a possible neurotransmitter in penile erection // *J. Urol.* — 1989. — **14**. — P.1444-1448.
97. *Stief C. G., Holmquist F., Allhoff E. P. et al.* Preliminary report on the effect of the nitric oxide donor SIN-1 on human cavernous tissue in vivo // *World J. Urol.* — 1991. — **9**. — P.237-241.
98. *Stief C. G., Taher A., Truss M. et al.* Die Phosphodiesterase-isoenzyme des humanen Corpus cavernosum penis und deren funktionelle Bedeutung // *Aktuel. Urol.* — 1995. — **26**. — P.58-61.



99. Stief C. G., Thon W. F., Djamilian M. et al. Transcutaneous registration of cavernous smooth muscle electrical activity: noninvasive diagnosis of neurogenic autonomic impotence // J. Urol. — 1992. — **147**. — P.47-50.
100. Stief C. G., Wettrauer U., Schaebtsdau F. H., Jonas U. Calcitonin-gene-related peptide: a possible role in human penile erection and its therapeutic application in impotent patients // Ibid. — 1991. — **146**. — P.1010-1014.
101. Sybertz E. J., Desiderio D. M., Tetzloff G., Chui P. J. S. Phorbol dibutyrate contractions in rabbit aorta // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1986. — **239**. — P.78-83.
102. Taher A., Stief C. G., Raida M. Cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in human cavernous smooth muscle and the effect of various selective inhibitors // Int. J. Impotence Res. — 1992. — **4**. — P.11.
103. Takahashi Y., Ishii N., Lue T. F., Tanagho E. A. Effects of adenosine triphosphate on canine penile erection // Ibid. — P.27-34.
104. Takahashi Y., Ishii N., Lue T. F., Tanagho E. A. Effects of adenosine on canine penile erection // J. Urol — 1992. — **148**. — P.1323-1325.
105. Tong Y.-C., Broderick G., Hypolite J., Levin R. M. Correlations of purinergic, cholinergic and adrenergic functions in rabbit corporal cavernosal tissue // Pharmacology. — 1992. — **45**. — P.241-249.
106. Trigo-Rocha F., Hsu G. L., Donatucci C. F., Lue T. F. The role of cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, endothelium and nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission in canine penile erection // J. Urol. — 1993. — **149**. — P.872-877.
107. Wagner G. Erection. Physiology and Endocrinology. — In: Impotence, Physiological, Psychological, Surgical Diagnosis and Treatment, edited by G. Wagner and R. Green. New York: Plenum, 1981, chapt. 3, P. 24-36.
108. Wagner G., Brindley G. S. The effect of atropine and  $\alpha$ - and  $\beta$ -blockers on human penile erection: a controlled pilot study. — In: Vasculogenic Impotence, edited by A. W. Zorgniotti and G. Rossi. Springfield, In: Thomas, 1980, chapt. 10, P. 77-81.
109. Wagner G., Gerstenberg T. Intracavernous injection of vasoactive intestinal polypeptide (BIII) does not induce erection in man per se // World J. Urol. — 1987. — **5**. — P.171-177.
110. Walsh M. P. Regulation of vascular smooth muscle // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1993. — **72**. — P.919-936.
111. Wang R., Domer F. R., Sikka S. C. et al. Nitric oxide mediates penile erection in cats // J. Urol. — 1994. — **151**. — P.234.
112. Wespes E., Schiffman S., Gilloteaux J. et al. Study of neuropeptide Y-containing nerve fibers in the human penis // Cell Tissue Res. — 1988. — **254**. — P.69-74.
113. Weston A. H., Abbott A. New class of antihypertensive acts by opening K<sup>+</sup>-channels // Trends Pitarmacol. Sci. — 1987. — **8**. — P.283-284.
114. Willis E. A., Ottesen B., Wagner G. et al. Vasoactive intestinal polypeptide (BIII) as a putative neurotransmitter in penile erection // Life Sci. — 1983. — **33**. — P.383-391.
115. Warner T. D., Schmidt H. W., Murad F. Interactions of endothelins and EDRF in bovin native endothelial cells: selective effects of endothelin-3 // Amer. J. Physiol. — 1992. — **262**. — H1600-H1605.
116. Yajima M., Kohno S., Baba K. et al. The coexistence of neuropeptide Y and norepinephrine in rabbit corpus cavernosum penis: an in vitro study // Int. J. Impotence Res. — 1992. — **4**. — P.9-12.