

# Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа на сперматогенез

## The influence of phosphodiesterase type 5 inhibitors on spermatogenesis

*E.A. Efremov, S.D. Dorofeev, S.Yu. Kalinchenko, A.O. Kulikov*

Inhibitors of phosphodiesterase type 5 are the first line in the treatment of erectile dysfunction. Recent publications indicate ambiguous influence on spermatogenesis – from stimulating up to contraceptive. In spite of high selectivity all inhibitors of type 5 phosphodiesterase effect on other PDE isoferments, located in different tissues, including PDE type 11. In experiments the influence of that particular isoferment in spermatogenesis regulation was proved. Despite of big quantity of researches of influence of inhibitors of PDE type 5 on spermatogenesis scientists do not have a unified opinion. According to several researchers the influence of inhibitors of PDE type 5 (e.g. sildenafil) on sperm cells mobility depends on concentration of the drug. Authors also report that prescription of inhibitors of PDE type 5 enforces sexual stimulation that leads to increase of prostate secretory function. Exactly by this factor authors explain increase of active sperm cells, mobility quality increase, increase of morphologically normal cells ratio. Considering the importance of male infertility problem and high notability and wide spread of PDE type 5 inhibitors a thorough analysis of its influence on spermatogenesis is on demand. Thereby the comparative analysis of this drug types allows to work out specific recommendations of inhibitors of PDE type 5 in active males.

*Е.А. Ефремов, С.Д. Дорофеев, С.Ю. Калинин, А.О. Куликов*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России

**Р**епродуктивная функция – одна из наиболее важных в человеческом, да и в любом другом живом организме. Появление новой жизни, обеспечивающее воспроизводство рода, является результатом таких сложных физиологических процессов, как сперматогенез, сексуальное возбуждение, эрекция, эякуляция, проникновение сперматозоида в женскую яйцеклетку и ее оплодотворение. Нормальное функционирование органов репродукции зависит от сочетания многих факторов: сосудистого, нейрогенного, эндокринного, иммунного, а также психологического состояния и, даже, особенностей питания. Поэтому любой, казалось бы, незначительный сбой в работе одного или нескольких составляющих репродуктивной функции может привести к различным типам бесплодия [1].

По официальным данным ВОЗ частота бесплодного брака в среднем составляет 10-15% от общего числа супружеских пар и не имеет тенденции к снижению. По оценке специалистов в Европе бесплодны около 10% супружеских пар, в США – 8-15%, на территории России – от 8 до 17,5% [2].

Известно, что, если частота бесплодных браков достигает уровня в 15% или превышает его, то проблема приобретает государственное значение, так как оказывает влияние не только на жизнь отдельного гражданина, но и на общество в целом. Причины этого – снижение социальной активности наиболее работоспособной группы населения, увеличение числа разводов, и, как следствие, ухудшение демографической ситуации в стране в целом. Среди мотивов

расторжения браков на бесплодие приходится 7,5%. Около 70% бесплодных браков расторгаются, тогда как в семьях с детьми число разводов составляет лишь 8% [3].

Говоря о распространенности бесплодного брака, существует необходимость оценить тенденцию изменений, которые касаются этой проблемы. За последние 50 лет рождаемость в Российской Федерации снизилась с 33,3‰ до 16,4-12,3‰ (в 2,7 раза), в то время как общая смертность – в 1,7 раза. В результате показатель естественного прироста стал отрицательным [3]. В 1995 г. данный коэффициент составил – 5,6 [4]. Поэтому сохранение и восстановление репродуктивного здоровья становится важнейшей медицинской и социальной задачей государственного значения, от решения которой зависит возможность воспроизводства вида и сохранение генофонда.

Обращает на себя внимание тенденция к росту удельного веса именно мужского фактора в бесплодном браке. По последним данным мужской «вклад» в бесплодный брак начинает доминировать над женским. За последние 20 лет он увеличился с 30% до 50% и продолжает неуклонно расти [3-6].

Наглядным тому подтверждением является снижение качества эякулята. Анализ нормальных показателей эякулята у мужчин в 20-м и начале 21-го века: если в 1949 году нормой считалось 300-60 млн. сперматозоидов в 1 мл эякулята, то в 2009 году – всего 20-12 млн. в 1мл. За последние полвека отмечено снижение количества сперматозоидов в сперме почти в 3 раза [6]. Подобная тенденция говорит о прогрессирующем ухудшении каче-

ства эякулята.

Не менее важным фактором, влияющим не только на демографические показатели, но и на качество жизни мужского населения является эректильная дисфункция (ЭД) [7, 8].

За последние годы появилось много эффективных медикаментозных средств для лечения ЭД. Препаратами первой линии являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5). Их появление явилось революцией в лечении ЭД. Высокая клиническая эффективность, превышающая 70% [9, 10], и доступность сочетались с неинвазивностью, которой были лишены традиционные методы: интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов, операции протезирования и реваскуляризации полового члена [11-13].

Несмотря на высокую селективность все иФДЭ-5, тем не менее, воздействуют и на другие изоферменты ФДЭ, локализованные в различных тканях организма. В настоящее время известно 11 групп (ФДЭ1-11), которые в свою очередь разделяются на 21 подгруппу и 54 варианта.

Изоферменты ФДЭ участвуют в осуществлении различных функций организма, а по своему химическому строению зачастую очень схожи [14]. Группа исследователей [15, 16] в своих работах сделали первые попытки изучить и структурировать данные о распределении изоферментов ФДЭ в организме и их возможных функциях. ФДЭ-11 – это последнее на сегодняшний день семейство из открытых ферментов в организме человека. Оно также подразделяется на ФДЭ-11А1, ФДЭ-11А2, ФДЭ-11А3 и ФДЭ-11А4. Было высказано предположение о том, что именно этот изофермент может принимать участие в регуляции процессов сперматогенеза, так как различные исследователи находили ФДЭ-11 в герминогенном эпителии, семявыносящих канальцах, клетках Лейдига и сперматозоидах [17-19]. Ряд исследователей говорят о том, что именно ФДЭ-11А3 является наиболее широко представленной изоформой в яичках [20-22]. Проведенные опыты на мышах показали достоверное уменьшение концентрации сперматозоидов, количество активно-подвижных форм и процента жизнеспособных сперматозоидов при моделировании подавления ФДЭ-11 [23]. К сожалению, интерпретация этих исследований представляет зна-

чительные трудности, так как существуют различия в видовой принадлежности изучаемого объекта (люди, крысы, мыши) и специфических изоформах фермента (ФДЭ-11А1, ФДЭ-11А2, ФДЭ-11А3 и ФДЭ-11А4).

Некоторые ученые заявляют, что в человеческом сперматозоиде четко выявлено только 2 типа фосфодиэстеразы: 1 и 4. В эксперименте было показано, что при специфическом ингибировании этих изоформ улучшалась подвижность сперматозоидов и акросомальная реакция [23, 24]. Таким образом, можно сделать вывод о возможном влиянии 1, 4 и 11 типов фосфодиэстераз на сперматогенез и характеристики сперматозоидов.

В ряде исследований проведён анализ роли ФДЭ-11 в сперматогенезе и рассмотрены возможные механизмы её воздействия. Сперматогенез включает в себя дифференциацию сперматоцитов в сперматиды в течение первого и второго мейотического деления. Существуют доказательства того, что этот процесс регулируется по цАМФ-зависимому механизму. Во-первых, в сперматогониях была выявлена экспрессия аденилил-циклазы, ее пик приходится на ранний мейоз [20]. Во-вторых, CREM-ген (цАМФ-ответственный элемент) – это фактор транскрипции, который связывается с цАМФ и индуцирует транскрипцию нескольких генов, вовлеченных в сперматогенез. Нокаутированные по CREM-гену, мыши бесплодны по причине полного блокирования сперматогенеза [21]. Это может быть предотвращено имплантацией сперматоцитов дикого типа и этот факт свидетельствует о том, что проблема специфична для сперматоцитов и не является системной гормональной проблемой [21]. Предположение о том, что ФДЭ-11 контролирует уровень цАМФ посредством его разрушения, объясняет важную роль этого изоэнзима в регулировании сперматогенеза [22].

Другой физиологический процесс, в котором может принимать участие ФДЭ-11 – это капацитация сперматозоидов. Сперматозоиды, находящиеся в придатке яичка, неспособны к оплодотворению до тех пор, пока не произойдет капацитация в женском половом тракте [25]. На капацитацию влияют несколько субстанций, включая секреторные предстательной железой. Механизм капацитации также является цАМФ-зависимым [19]. Некоторые цитокины вызывают

выделение цАМФ, который в свою очередь вызывает выброс кальция внутри сперматозоидов, запуская капацитацию. Поддерживая низкий уровень цАМФ, фосфодиэстераза, как предполагается, предотвращает преждевременную капацитацию.

Две линии научных доказательств предполагают вовлечение ФДЭ-11 в сперматогенез и капацитацию. Это доказывают исследования на животных и клинические исследования тадалафила [26, 27], а также опыты на мышах, нокаутированных по ФДЭ-11 [23].

Было показано, что ежедневное назначение высоких доз тадалафила (>10 мг/кг/сутки) собакам вызывает атрофию герминогенного эпителия у 20-100% животных с последующей олигоспермией в 40-75% [27]. Этот эффект был необратимым после отмены препарата, что даёт основание предполагать повреждение популяции герминогенных стволовых клеток. Является ли этот эффект следствием ингибирования ФДЭ-11 или другим неспецифическим эффектом тадалафила, до сих пор остается неясным. Интересно, что это негативное влияние на сперматогенез не наблюдалось при назначении сходных высоких доз тадалафила мышам [27, 28].

Несмотря на то, что экспрессия ФДЭ-11 в яичках до сих пор остается дискуссионным вопросом, есть все основания полагать, что именно этот изоэнзим и его подтипы играют важную роль в регуляции сперматогенеза.

Влияние иФДЭ-5 на параметры спермы как *in vivo*, так и *in vitro* было предметом пристального интереса ученых ещё в начале 90х годов XX века. Широко обсуждалось стимулирующее воздействие иФДЭ-5 на подвижность сперматозоидов, что могло быть обусловлено связью между внутриклеточным уровнем цитозольных нуклеотидов и способностью сперматозоидов к движению [20, 29].

После выхода силденафила на фармацевтический рынок, многие научные работы были посвящены изучению влияния препарата на характеристики сперматозоидов *in vitro*. Burger M. et al. в *ex vivo* исследованиях изучали влияние силденафила на подвижность, жизнеспособность, целостность мембраны и способность к оплодотворению человеческого сперматозоида [30]. Вышеуказанные параметры были оценены у сперматозоидов здоровых пациентов (n=6)

и пациентов с клиническим бесплодием ( $n=6$ ). Равные доли семенной жидкости наблюдались в течении 0,1 и 3 часов в присутствии или отсутствии силденафила (125 нг/мл, 250 нг/мл, 750 нг/мл). Авторы продемонстрировали отсутствие какого-либо значимого влияния силденафила на жизнеспособность сперматозоидов и их подвижность после добавления препарата в различных дозах. Однако учеными было отмечено уменьшение целостности мембраны сперматозоидов, полученных от бесплодных пациентов, пролеченных силденафилом.

Mostafa T. et al. [31] продемонстрировали стимулирующий эффект силденафила на подвижность сперматозоидов, зависящий от концентрации препарата. Lefievre L. et al. [32] также исследовали влияние силденафила на функцию сперматозоида. Авторы показали, что этот препарат стимулирует подвижность сперматозоидов. В другом исследовании, проведенном Cuadra D.L. et al. [33], посвященном влиянию силденафила на подвижность сперматозоидов, также было установлено воздействие препарата на акросомальную реакцию. Сперматозоиды были экспонированы с силденафилом в разной концентрации (0,4 нмоль/л, 4 нмоль/л или 40 нмоль/л). Ученые наблюдали увеличение параметров подвижности сперматозоидов в присутствии 0,4 нмоль/л силденафила в сравнении с контрольным образцом после 4 часов экспозиции с препаратом. Однако через 48 часов экспозиции подвижность сперматозоидов снизилась. Экспозиция с более высокой концентрацией (40 нмоль/л) показала снижение подвижности сперматозоидов.

Известно, что цАМФ напрямую открывает ионный канал, зависящий от циклических нуклеотидов, для входа кальция внутрь сперматозоида, тем самым инициируя акросомальную реакцию. Подобным образом цАМФ регулирует попадание кальция внутрь микрообласти перед жгутиком сперматозоида, влияя тем самым на подвижность сперматозоидов. Пока ФДЭ-5 гидролизует цАМФ, ингибирование ФДЭ-5 силденафилом усиливает эффект цАМФ на подвижность сперматозоидов и их акросомальную реакцию. Таким образом, авторами предложено два механизма ингибирования ФДЭ-5: умеренное, приводящее к стимуляции подвижности сперматозоидов, и экстенсив-

ное, результатом которого является уменьшение подвижности.

Учитывая доказанный высокий уровень безопасности и уже имеющийся немалый опыт применения этих препаратов, большое количество исследований начали проводиться *in vivo* на волонтерах. В 2000 году Aversa A. et al. опубликовали работу [34], в которой привели результаты двойных слепых, плацебо контролируемых, перекрестных исследований. В работе принимали участие 20 мужчин, которые получали силденафил или плацебо. Авторами не было обнаружено каких-либо значимых различий между плацебо и силденафилом по влиянию на средние показатели количества сперматозоидов, их подвижность и процент патологических сперматозоидов.

В 2002 году Purvis K. et al. [35] опубликовали работу, в которой оценивалось влияние силденафила как на подвижность сперматозоидов, так и на их морфологию. В двойных слепых, перекрестных плацебо контролируемых исследованиях принимали участие 16 сексуально здоровых мужчин волонтеров. Сравнивалось влияние 100 мг дозы препарата и плацебо. Авторы докладывают об отсутствии значимого влияния силденафила на подвижность сперматозоидов. Фактически наблюдалась незначительная разница между группами силденафила и плацебо в процентном соотношении подвижных сперматозоидов, статичных сперматозоидов, быстро двигающихся сперматозоидов, прогрессивно двигающихся сперматозоидов. Средние показатели количества сперматозоидов, морфологии и их жизнеспособности также имели незначительную разницу между двумя группами.

Однако всего через 2 года была опубликована работа Plessis A.A. et al. [36], которая опровергала данные двух предыдущих исследований и доказывала влияние силденафила на подвижность сперматозоидов. В проспективных двойных слепых, плацебо контролируемых, перекрестных исследованиях было определено влияние силденафила на параметры сперматозоидов. Проведено обследование 20 здоровых мужчин, которые в соответствии с планом рандомизации получали либо 50 мг силденафила, либо плацебо. Авторы не выявили значительной разницы между двумя группами в процентном соотношении сперматозоидов с прогрессивным

движением, маневрным движением, маятникообразным движением. Было выявлено статистически значимое увеличение процентного соотношения быстро движущихся сперматозоидов после приема силденафила. К тому же авторы заметили увеличение итоговой оценки связи сперматозоидоцит (SOBA).

В открытых пилотных исследованиях 2004 года Jannini E.A. et al. [37] изучали эффект силденафила в дозировке 50 мг. В работе принимала участие группа сексуально здоровых мужчин, включенных в программу искусственного оплодотворения. Авторы не увидели влияния силденафила на подвижность сперматозоидов, их концентрацию или их общее количество в эякуляте. Они показали отсутствие изменений в нелинейном прогрессивном движении сперматозоидов, при значительном увеличении линейного прогрессивного движение сперматозоидов после приема силденафила. Авторы заметили положительное влияние силденафила на количество сперматозоидов и их подвижность в цервикальной слизи. В работе были даны рекомендации использовать силденафил перед сдачей спермы для уменьшения стресса, который испытывает мужчина в комнате для сбора эякулята.

Подобные рекомендации дала группа других ученых годом ранее [38]. Однако в их работе не было продемонстрировано влияние силденафила на линейное прогрессивное движение сперматозоидов. Авторы предположили, что использование силденафила играет роль в уменьшении стресса, связанного с необходимой эякуляцией, в увеличении сексуального удовлетворения и, таким образом, последующего увеличения числа сперматозоидов хорошего качества в эякуляте. Рядом других авторов (Jamomoto с соавт.) была подтверждена важность позитивного влияния сексуального удовлетворения и оргазма на качество спермы и фертильную способность сперматозоидов. В исследованиях сравнивалось качество спермы, которая была сдана с использованием стимуляции (видео- и печатной продукции сексуального характера) и без неё [39].

Ещё в 1993 году Sofikitis N. и Miyagawa I. сравнивая эякуляты, полученные при мастурбации и при прерванном половом акте, продемонстрировали увеличение под-

вижности сперматозоидов в образцах собранных при прерванном половом акте. Таким образом, была высказана мысль, что большая сексуальная стимуляция приводит к увеличению секреторной функции простаты, что в свою очередь ведет к увеличению подвижности сперматозоидов в эякуляте [40].

Воздействие силденафила на мужские половые железы и качество сперматозоидов было целью исследования, Kanakas N. et al. [41]. Три образца спермы были собраны от каждого бесплодного мужчины солигозооспермией до и после лечения силденафилом. Авторы оценивали общее количество сперматозоидов, процентное соотношение подвижных и морфологически нормальных форм во всех образцах. Ученые обнаружили, что среднее значение общего количества сперматозоидов и процентного соотношения подвижных сперматозоидов, было значительно выше в образцах спермы, полученных после приема силденафила, по сравнению с образцами, где силденафил не использовался. Авторы также пришли к выводу, что после назначения силденафила из-за повышенной сексуальной стимуляции происходит увеличение секреторной функции предстательной железы, что в свою очередь ведет к увеличению подвижности сперматозоидов. Этот вывод перекликается с результатом исследования, проведенного Sofikitis N. et al. [42], в котором было продемонстрировано, что дисфункция предстательной железы вследствие её инфекционного поражения нарушает мужскую потенциальную способность к оплодотворению.

Ряд недавних исследований подтвердили эти результаты [43,44]. Пациентам с диабетической нейропатией назначался силденафил в дозе 100 мг. Так же, как и в предыдущих исследованиях, авторы обнаружили увеличение подвижности сперматозоидов и общего объема спермы после приема силденафила. В то же время морфология сперматозоидов оставалась неизменной.

В 2007 году Pomara G. et al. [26] на основании результатов проспективного, двойного-слепого, рандомизированного, перекрестного исследования продемонстрировали выраженное влияние силденафила (50 мг) и тадалафила (20 мг) у молодых субфер-

тильных мужчин. Пациентам (n=18) было предложено принять один из двух препаратов (силденафил или тадалафил) в слепом рандомизированном порядке. Образцы спермы собирались через час или два после приема иФДЭ-5. Авторы продемонстрировали значительное увеличение прогрессивной подвижности сперматозоидов в образцах спермы, собранных после приема силденафила в сравнении с образцами до его приема. Авторы предположили, что стимулирующий эффект силденафила на подвижность сперматозоидов возникает из-за его прямого воздействия на митохондрии и кальциевые каналы сперматозоидов. После приёма однократной дозы тадалафила подвижность сперматозоидов, напротив, значительно уменьшалась.

Данные выводы не совпадают с результатами более ранних исследований Hellstrom WJ et al. (2003) [45], которые изучали влияние тадалафила на характеристики спермы и сывороточные концентрации репродуктивных гормонов (общий тестостерон, ЛГ и ФСГ) у мужчин с их нормальными показателями, имеющих нарушения эрекции. Авторы выполнили два рандомизированных, двойных-слепых, плацебо контролируемых, параллельных групповых исследования, в которых приняли участие 217 мужчин, принимавших 20 мг тадалафила и 204 мужчины, получавших дозу 10 мг. Оценивались образцы спермы и уровень сывороточных репродуктивных гормонов (ЛГ, ФСГ, общий тестостерон) после ежедневного приема тадалафила и плацебо в течение 6 месяцев. Авторы показали, что незначительные изменения в спермограмме сравнимы с таковыми в группе плацебо. Не было значимых изменений ни в морфологии или подвижности сперматозоидов, ни в уровне репродуктивных гормонов.

Bauer RJ et al. [46] провели рандомизированное, плацебо контролируемое, двойное-слепое, перекрестное исследование для определения влияния однократной дозы варденафила 20 мг на показатели тестикулярной функции. Исследование проводилось на 16 здоровых мужчинах. Авторами не было определено каких-либо значимых влияний варденафила на подвижность, концентрацию и жизнеспособность, а также морфологию сперматозоидов.

Рядом авторов была выявлена разница, с которой иФДЭ-5 влияют на различные подтипы ФДЭ-11. Анализ

литературы свидетельствует о том, что измеренные значения активности и селективности иФДЭ-5 могут отличаться, что показательно на примере IC50 (концентраций, обеспечивающих подавление активности фермента на 50%). Это связано с тем, что величина IC50 зависит от концентрации цГМФ, источника и метода экстракции фермента, условий реакции, числа проб и других особенностей эксперимента [47]. По этой причине в различных лабораториях могут быть получены разные показатели в зависимости от условий проведения исследований.

Вариабельность IC50 характерна для всех иФДЭ-5. Например, IC50 тадалафила составляла от 0,9 нМ до 6,7 нМ, а IC50 варденафила — от 0,1 нМ до 0,7 нМ [48]. При оценке эффективности и переносимости необходимо сравнивать эквивалентные дозы, то есть 20 мг варденафила и 100 мг силденафила. Необходимо отметить, что все четыре иФДЭ-5 отличаются по активности в отношении ФДЭ-11. В литературе имеются интересные данные исследований, которые демонстрируют разную активность иФДЭ-5 в отношении ФДЭ-11. Авторы приводят следующие данные: по отношению к тадалафилу соотношение селективности ФДЭ-5/ФДЭ-11 для силденафила и варденафила было больше в 1500 раз [49]. Активность тадалафила в отношении ФДЭ-5 всего в 5 раза превышает его активность в отношении ФДЭ-11. Это свидетельствует о том, что тадалафил в терапевтических дозах может ингибировать ФДЭ-11 [50].

Еще одним препаратом селективных иФДЭ-5, зарегистрированных на территории Российской Федерации, является уденафил. Этот иФДЭ-5 в наименьшей степени из всех препаратов данной группы ингибирует ФДЭ 11 типа, что обуславливает, в том числе, и отсутствие таких побочных эффектов как миалгия и боли в пояснице. При сравнении с другими иФДЭ-5 [51, 52] оказалось, что уденафил наиболее селективен по отношению к ФДЭ 5 типа. Таким образом, есть основания предполагать, что его негативное влияние на сперматогенез по сравнению с остальными препаратами этой группы минимально.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при большом количестве проведённых исследо-

# ПРАЗДНИК ЧУВСТВ



## Zydena®

уденафил

- ✦ Обеспечивает необходимую для эрекции твердость<sup>1</sup>
- ✦ Увеличивает способность сохранять и поддерживать эрекцию<sup>1</sup>
- ✦ Высокая эффективность и степень удовлетворённости пациентов<sup>1</sup>
- ✦ Оптимальная продолжительность действия<sup>2,3,4</sup>
- ✦ Высокий профиль безопасности в классе ингибиторов ФДЭ-5<sup>1,2,3,4</sup>

1. Отчет по клиническому исследованию: «рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование на параллельных группах с целью оценки безопасности и эффективности уденафила при использовании фиксированных доз у мужчин с эректильной дисфункцией лёгкой и средней степени (Фаза III), 2005

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зидена®

3. Исследование «Рандомизированное, двойное слепое плацебо контролируемое исследование с целью оценки безопасности, переносимости и изучения фармакокинетики / фармакодинамика уденафила при однократном и многократном приеме с повышением дозы на последовательных группах у здоровых мужчин корейской национальности (Фаза I)

4. Paik JS, Kim SW, Yang DY et al., The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitors, in patients with erectile dysfunction. J Sex Med. 2008 Apr; 5(4): 946-53



ваний на тему влияния иФДЭ-5 на характеристики сперматозоидов отсутствует единое мнение по данному вопросу. Имеется много точек зрения порой диаметрально противоположных. Одни авторы говорят об отсутствии какого-либо влияния этих препаратов на основные характеристики сперматозоидов. В то же время другие - демонстрируют убедительные данные о воздействии иФДЭ-5 на подвижность, жизнеспособность и целостность мембраны сперматозоидов. Ряд из них говорят о неблагоприятном действии силденафила, вплоть до развития контрацептивного эффекта, другие же, напротив, указывают на положительное его влияние. По мнению некоторых исследователей

влияние иФДЭ-5 (в частности, силденафила) на подвижность сперматозоидов зависит от концентрации препарата. Авторы также обращают внимание, что приём иФДЭ-5 усиливает сексуальную стимуляцию, что в свою очередь ведет к усилению секреторной функции простаты. Именно с этим фактом они связывают увеличение подвижных сперматозоидов, качественное улучшение подвижности, увеличение процентного соотношения морфологически нормальных сперматозоидов.

Из приведенных выше данных можно сделать вывод о том, что основным препаратом в научных изысканиях был силденафил. Единичные работы проводились с варденафилом и тадалафилом. Меньше всего данных

имеется по уденафилу. К сожалению, отсутствуют масштабные научные исследования, основанные на сравнении влияния всех четырех оригинальных иФДЭ-5 на характеристики сперматозоидов.

Поэтому, учитывая важность проблемы мужской infertility и широкую известность и применяемость ингибиторов ФДЭ-5, нам представляется актуальным и безотлагательным тщательное изучение препаратов этой группы с использованием современных фундаментальных методов, с тем, чтобы на основании полученных данных разработать конкретные рекомендации по применению иФДЭ-5 у фертильно активных мужчин. ■

**Ключевые слова:** ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, фертильность, сперматогенез.

**Keywords:** phosphodiesterase 5 inhibitors, fertility, spermatogenesis.

## ЛИТЕРАТУРА

- Fouad RK, Swerdloff RS, Pryor JL. Male reproductive dysfunction 2007. New York: informa. P. 365-384
- Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичёва Л.Н., Лечение женского и мужского бесплодия. Москва. 2005. Медицинское информационное агентство. 592 с.
- Коновалов О.Е. Бесплодие как микро-демографическая проблема: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. М., 1990. 25 с.
- Кулаков В.И., Овсянников Т.В. Проблемы и перспективы лечения бесплодия в браке. // Акушерство и гинекология. 1997. №5. С. 5-8.
- Коновалов О.Е. Современные тенденции распространенности бесплодных браков в зарубежных странах. // Здравоохранение Российской Федерации, 1986. № 7. С. 23-25.
- Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. // BMJ. 1996. Vol.312, № 7029. P. 467-471.
- McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. // Int J Impot Res. 2000. Vol. 12. P. 6-10.
- Лопаткин Н.А. Руководство по урологии в 3 томах // Москва.1998. Медицина. 1280 с.
- Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Stief C. Pharmacological management of erectile dysfunction. //BJU Int. 2003. Vol. 91, №5. P. 446-454.
- Ковалев В.А. Диагностика и лечение эректильной дисфункции: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 2001. 37 с.
- Morgentaler A. Male impotence // Lancet, 1999. Vol.354, № 9191. P. 1713-1718.
- McVary KT, Carrier S, Wessells H. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis // J Urol. 2001. Vol.166, № 5. P. 1624-1632.
- Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Kaufman J, Sand MJ. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study Phase II: understanding PDE5 inhibitor treatment seeking patterns, among men with erectile dysfunction. // Sex Med. 2004. Vol.1, № 2. P. 150-160.
- Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition // Int J Impot Res. 2004. Vol.16, № 1. P. 11-14.
- Francis SH, Turko IV, Corbin JD. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function // Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 2001. Vol. 65. P. 1-52.
- Meuleman E, Cuzin B, Opsomer RJ, Hartmann U, Bailey MJ, Maytom MC, Smith MD, Osterloh IH. A dose-escalation study to assess the efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. // BJU Int. 2001. Vol.87, № 1. P. 75-81.
- D'Andrea MR, Qiu Y, Haynes-Johnson D, Bhattacharjee S, Kraft P, Lundeen SJ. Expression of PDE11A in normal and malignant human tissues. // Histochem Cytochem. 2005. Vol. 53, № 7. P. 895-903.
- Fraser LR, Adeoya-Osiguwa S, Baxendale RW, Mededovic S, Osiguwa OO. First messenger regulation of mammalian sperm function via adenylyl cyclase/cAMP. // J Reprod Dev. 2005. Vol.51, № 1. P. 37-46.
- Wayman C, Philips S, Lunny C, Webb T, Fawcett L, Baxendale RW, Burgess G. Phosphodiesterase 11 (PDE11) regulation of spermatozoa physiology. // Int J Impot Res. 2005. Vol.17, № 3. P. 216-223.
- Sinclair ML, Wang XY, Mattia M, Conti M, Buck J, Wolgemuth DJ, Levin LR. Specific expression of soluble adenylyl cyclase in male germ cells. // Mol Reprod Dev. 2000. Vol.56, № 1. P. 6-11.
- Nantel F, Monaco L, Foulkes NS, Masquillier D, LeMeur M, Henriksen K, Dierich A, Parvinen M, Sassone-Corsi P. Spermiogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice. // Nature. 1996. Vol.380, № 6570. P. 159-162.
- Baxendale RW, Fraser LR. Mammalian sperm phosphodiesterases and their involvement in receptor-mediated cell signaling important for capacitation // Mol Reprod Dev. 2005. Vol.71, № 4. P. 495-508.
- Fisch JD, Behr B, Conti M. Enhancement of motility and acrosome reaction in human spermatozoa: differential activation by type-specific phosphodiesterase inhibitors // Hum Reprod. 1998. Vol.13, № 5. P. 1248-1254.
- Lewis SE, Donnelly ET, Sterling ES, Kennedy MS, Thompson W, Chakravarthy U. Nitric oxide synthase and nitrite production in human spermatozoa: evidence that endogenous nitric oxide is beneficial to sperm motility. // Mol Hum Reprod. 1996. Vol. 2, № 11. P. 873-878.
- de Lamirande E, Leclerc P, Gagnon C. Capacitation as a regulatory event that primes spermatozoa for the acrosome reaction and fertilization // Mol Hum Reprod. 1997. Vol.3, № 3. P. 175-194.
- Pomara G, Morelli G, Canale D, Turchi P, Caglieresi C, Moschini C, Liguori G, Sellì C, Macchia E, Martino E, Francesca F. Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men. // Fertil Steril. 2007. Vol.88, № 4. P. 860-865.
- Cialis® (Tadalafil) label insert. Australia. 2011
- Sausen PJ, Reams RY, Morford LL, Dietsch GN. Tadalafil has no effect on testes in rodents. // Int J Impot Res. 2002. Vol.14, № 4. P. 82.
- Sikka SC, Hellstrom WJ. The application of pentoxifylline in the stimulation of sperm motion in men undergoing electroejaculation // J Androl. 1991. Vol.12, № 3. P. 165-170.
- Burger M, Sikka SC, Bivalacqua TJ, Lamb DJ, Hellstrom WJ. The effect of sildenafil on human sperm motion and function from normal and infertile men. // Int J Impot Res. 2000. Vol.12, № 4. P. 229-234.
- Mostafa T. In vitro sildenafil citrate use as a sperm motility stimulant // Fertil Steril. 2007. Vol.88, № 4. P. 994-996.
- Lefèvre L, De Lamirande E, Gagnon C. The cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor, sildenafil, stimulates human sperm motility and capacitation but not acrosome reaction // J Androl. 2000. Vol.21, № 6. P. 929-937.
- Cuadra DL, Chan PJ, Patton WC, Stewart SC, King A. Type 5 phosphodiesterase regulation of human sperm motility. // Am J Obstet Gynecol. 2000. Vol.182, № 5. P. 1013-1015.
- Aversa A, Mazzilli F, Rossi T, Delfino M, Isidori AM, Fabbri A. Effects of sildenafil (Viagra) administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males. // Hum Reprod. 2000. Vol.15, № 1. P. 131-134.
- Purvis K, Muirhead GJ, Harness JA. The effects of sildenafil on human sperm function in healthy volunteers // Br J Clin Pharmacol. 2002. Vol.53, № 1. P. 53-60.
- du Plessis SS, de Jongh PS, Franken DR. Effect of acute in vivo sildenafil citrate and in vitro 8-bromo-cGMP treatments on semen parameters and sperm function // Fertil Steril. 2004. Vol.81, № 4. P. 1026-1033.
- Jannini EA, Lombardo F, Salacone P, Gandini L, Lenzi A. Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate. // Fertil Steril. 2004. Vol.81, № 3. P. 705-707.
- Lenzi A, Lombardo F, Salacone P, Gandini L, Jannini EA. Stress, sexual dysfunctions, and male infertility. // J Endocrinol Invest. 2003. Vol.26, № 3. P. 72-76.
- Yamamoto Y, Sofikitis N, Mio Y, Miyagawa I. Influence of sexual stimulation on sperm parameters in semen samples collected via masturbation from normozoospermic men or cryptozoospermic men participating in an assisted reproduction programme. // Andrologia. 2000. Vol.32, № 3. P. 131-138.
- Sofikitis NV, Miyagawa I. Endocrinological, biophysical, and biochemical parameters of semen collected via masturbation versus sexual intercourse // J Androl. 1993. Vol.14, № 5. P. 366-373.
- Sofikitis N, Takenaka M, Kanakas N, Papadopoulos H, Yamamoto Y, Drakakis P, Miyagawa I. Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro. // Urol Res. 2000. Vol.28, № 6. P. 370-375.
- Sofikitis N, Miyagawa I. Secretory dysfunction of the male accessory genital glands due to prostatic infections and fertility: a selected review of literature. // Jpn J Fertil Steril. 1991. Vol.36. P. 690-699.
- Kanakas N, Sofikitis N, Kawamura H, Mantzavinos TJ. Effects of Hormones on spermatogenesis in men histological diagnosis of spermatogenic arrest at the primary spermatocytes (PS) stage. // VIth International Congress of Andrology Androl. 2001. Vol.22. P. 192-204.
- Ali ST, Rakkah NI. Neurophysiological role of sildenafil citrate (Viagra) on seminal parameters in diabetic males with and without neuropathy // Pak J Pharm Sci. 2007. Vol.20, № 1. P. 36-42.
- Hellstrom WJ, Overstreet JW, Yu A, Saikali K, Shen W, Beasley CM, Watkins VS. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones. // J Urol. 2003. Vol.170, № 3. P. 887-891.
- Bauer RJ, Rohde G. A single dose of Vardenafil had no acute effect on sperm motility in healthy males // 27th annual meeting of the American Society of Andrology. 2002. Seattle, Washington, USA.
- Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH, Gingell C. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. // Int J Impot Res. 1996. Vol.8, № 2. P. 47-52.
- Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P, Fernández A, Moncada I, Allona A, Lledó E, Körschen HG, Niewöhner U, Hanning H, Pages E, Bischoff E. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. // Int J Impot Res. 2001. Vol.13, № 5. P. 282-290.
- Saenz de Tejada I, Frutos JA, Gaudio M, Florio V. Comparative selectivity: profiles of tadalafil, sildenafil and vardenafil using an in vitro phosphodiesterase activity assay. // Int J Impot Res. 2002. Vol.14, № 4. P. 20-32.
- Baxendale RW, Smith EJ, Stanley M. Selectivity of sildenafil citrate and other phosphodiesterase type 5 inhibitors against phosphodiesterases types 7-11. // J Clin Pharmacol. 2001. Vol.41. P. 1015.
- Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. // Am J Cardiol. 1999. Vol.83, № 5A. P. 3-12.
- Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors // Int J Clin Pract. 2002. Vol.56, № 6. P. 453-459.