

# Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на подвижность сперматозоидов человека в эксперименте *in vitro*

**The influence of phosphodiesterase type 5 inhibitors on the human spermatozooids motility in vitro experiment**

*E.A. Efremov, V.V. Evdokimov, R.M. Safarov, L.G. Radnaev, A.O. Kulikov*

Phosphodiesterase type 5 inhibitors (iPDE-5) are the first line medications for erectile dysfunction in men. Given that all of them are highly selective, nevertheless they can have effects on the other isoforms of phosphodiesterase (including type 11), which are located in different tissues. Some experimental works show that influence on PDE-11 could affect spermatogenesis. Nevertheless, there is no common opinion whether fertility affected or not and how.

In our study we have investigated *in vitro* influence of four available on market in Russia iPDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil) on the motility of spermatozooids in 182 patients. Every sample of the ejaculate was split into control and experimental samples (control and study sample groups). In the study samples the influence of one of the four medications was investigated. Different concentrations of medications were selected for exposition with samples (sildenafil 25 and 250 ng/ml, tadalafil 100 ng/ml, vardenafil 50 ng/ml, udenafil 50 and 100 ng/ml). The estimation of the motility was made immediately after ejaculation and 1 and 3 hours thereafter. It was shown that sildenafil (25 ng/ml) and udenafil (50 ng/ml) in low concentration had a stimulatory effect on motility, while in high concentrations (250 and 100 ng/ml, correspondingly) they strongly suppress it. For tadalafil and vardenafil in selected concentrations the suppression effect on motility was shown.

*Е.А. Ефремов, В.В. Евдокимов, Р.М. Сафаров, Л.Г. Раднаев, А.О. Куликов*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва

**В** настоящее время эректильная дисфункция (ЭД) признана широко распространенным состоянием [1-4], а огромное число мужчин относительно бесконтрольно применяют различного рода специализированные препараты. Лекарством первой линии терапии эректильной дисфункции являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ5). На российском фармацевтическом рынке в настоящее время представлено четыре эректогенных препарата из группы иФДЭ5 (силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил). Их появление явилось революцией в лечении ЭД. Это вызывает необходимость внимательного изучения потенциальных нежелательных или побочных эффектов на мужское здоровье, в том числе репродуктивное.

Отмечена высокая клиническая эффективность этих препаратов, которая превышает 70% [5, 6]. Несмотря на высокую избирательность, все иФДЭ5, тем не менее, воздействуют и на другие изоферменты ФДЭ, локализованные в различных тканях организма. В настоящее время известно 11 основных 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 [7].

В литературе описаны попытки изучить и структурировать данные о

распределении изоферментов ФДЭ в организме и их возможных функциях [8, 9]. На сегодняшний день ФДЭ11 – это последнее семейство из открытых наукой изоферментов в организме человека. Оно подразделяется на ФДЭ11А1, ФДЭ11А2, ФДЭ11А3 и ФДЭ11А4. Было высказано предположение о том, что именно это семейство может принимать участие в регуляции процессов сперматогенеза, так как различные исследователи находили ФДЭ11 в герминогенном эпителии, семявыносящих канальцах, клетках Лейдига и сперматозоидах [10-12]. Установлен факт, что именно ФДЭ11А3 является наиболее широко представленной изоформой в яичках [13-15].

Научный мир последнее десятилетие постоянно возвращается к вопросу о влиянии широко распространенных препаратов иФДЭ5 на характеристики спермы и сперматогенез. В ряде исследований проведён анализ роли ФДЭ11 в сперматогенезе и рассмотрены возможные механизмы её воздействия. Достаточно большое количество экспериментальных работ по влиянию иФДЭ5 на сперму было проведено в последнее время. После выхода силденафила на фармацевтический рынок многие научные работы были посвящены влиянию препарата на характеристики сперматозоидов *in vitro*. Группа ученых во главе с Burger M. et al. [16] в *ex vivo* исследованиях изучали влияние силденафила на подвижность, жизнеспособность, ■

целостность мембраны и способность к оплодотворению человеческого сперматозоида. Убедительных данных о каком-либо клинически значимом влиянии силденафила на параметры сперматозоидов получено не было.

Mostafa T. et al. [17] продемонстрировали стимулирующий эффект силденафила на подвижность сперматозоидов, зависящий от концентрации препарата. В работе Lefevre L. et al. [18] также исследовалось влияние силденафила на параметры сперматозоида. Авторы показали, что этот препарат стимулирует подвижность сперматозоидов. В другом исследовании, проведенном Cuadra DL. et al. [19], посвященном влиянию силденафила на подвижность сперматозоидов, было установлено воздействие препарата на акросомальную реакцию.

В настоящее время силденафил является одним из самых изученных препаратов, но, тем не менее, как видно из вышеописанных исследований, существуют противоречия между полученными выводами. Несмотря на большое количество исследований на данную тему, у ученых нет единого мнения по данному вопросу. Имеется много, порой диаметрально противоположных точек зрения. Одни авторы говорят об отсутствии какого-либо влияния иФДЭ5 на основные характеристики сперматозоидов [17]. В то же время, другие ученые демонстрируют убедительные данные о том или ином воздействии иФДЭ5 на подвижность, жизнеспособность и целостность мембраны сперматозоидов [18, 19].

Таким образом, можно сделать вывод, что основным препаратом в научных изысканиях служил силденафил. Единичные работы проводились с тадалафилом и варденафилом. Менее всего данных встречается об уденафиле.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния всех четырех реализуемых в России иФДЭ5 (силденафила, тадалафила, варденафила, уденафила) на один из основных параметров сперматозоидов - подвижность.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено рандомизированное исследование, в котором *in vitro* было изучено влияние на подвижность сперматозоидов всех четырех, используемых в

России, иФДЭ5. В данной работе исследовали образцы спермы от 182 клинически фертильных пациентов. Образцы собирали в стерильную посуду после 5-дневного полового воздержания. Затем каждый образец был разделен на 2 части по 0,1 мл с равной концентрацией сперматозоидов (около  $10 \times 10^6$ ).

После рандомизации образцы спермы были выдержаны при комнатной температуре 21-24°C.

Согласно разработанному плану рандомизации образцы основной группы были подвергнуты влиянию растворов того или иного ингибитора в виде химически чистого вещества, остальные образцы использовали в качестве контроля. Анализировались исходные образцы спермы, затем образцы из контрольной и основной групп исследовали через 1 и 3 часа.

Образцы спермы первой группы проходили экспозицию с *силденафилом*. Она была разделена на подгруппу из 30 образцов, подвергнутых воздействию раствора силденафила в концентрации 25 нг/мл, и подгруппу из 32 образцов - с концентрацией силденафила 250 нг/мл. Средний возраст пациентов, от которых были получены образцы спермы, в группе силденафила составил  $29,77 \pm 6,67$  г.

Вторая группа состояла из 30 образцов эякулята, проходивших экспозицию с *тадалафилом* в концентрации 100 нг/мл. Средний возраст пациентов, от которых были получены образцы в группе тадалафила, составил  $32,50 \pm 6,69$  г.

Третья группа образцов проходила экспозицию с *варденафилом* в концентрации 50 нг/мл и состояла из 31 образца спермы. Средний возраст пациентов, от которых были получены образцы в группе варденафила, составил  $31,45 \pm 7,26$  г.

Последняя 4 группа была подвергнута воздействию раствора *уденафила* и состояла из 30 образцов, которые экспонировались при концентрации препарата 50 нг/мл, и 29 образцов спермы - при концентрации 100 нг/мл. Средний возраст пациентов, от которых были получены образцы спермы в группе уденафила, составил  $26,86 \pm 5,01$  г.

В настоящем эксперименте оценивалась подвижность сперматозоидов с быстрым поступательным движением (подвижность А). Скорость движения таких сперматозоидов составляет более чем пять длин головок или половины хвоста за 1 секунду. Также оценивались малоподвижные сперматозоиды с прямолинейным движением (подвиж-

ность В). Скорость движения таких сперматозоидов составляет менее чем пять длин головок или половины хвоста за 1 секунду.

Все образцы спермы подвергались анализу одним и тем же исследователем. Статистическая обработка выполнялась в программе Statistica 6.0. Для описания и сравнения подвижности сперматозоидов, представленной в виде ряда относительных данных, применяли следующие методы. При описательной статистике использовали медиану и интерквартильный размах, минимум, максимум, а также среднее арифметическое с 95% доверительным интервалом или стандартным отклонением.

Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test); для сравнения двух зависимых групп - критерий Вилкоксона (Wilcoxon test); а для сравнения более двух независимых групп - критерий Краскел-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Для исследования взаимосвязи признаков между собой определялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Значение r интерпретировалось следующим образом: 0,25 и меньше - слабая корреляция; 0,26 - 0,75 - умеренная; более 0,75 - сильная.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Силденафил.* При изучении данного препарата мы использовали две концентрации: 25 и 250 нг/мл. Выбор именно этих значений обусловлен изученным нами ранее влиянием различных концентраций действующего вещества на подвижность сперматозоидов. В минимальной концентрации (25 нг/мл) препарат оказывает стимулирующее воздействие на подвижность, а с нарастанием концентрации (250 нг/мл) мы наблюдали уже угнетающее воздействие на подвижность сперматозоидов. При статистической обработке был получен график подвижности сперматозоидов в контрольной и основных группах в зависимости от концентрации действующего вещества и времени наблюдения (рис. 1). На приведенном графике по горизонтальной оси расположены значения концентраций действующего вещества, по вертикальной - % подвижных сперматозоидов. Таким образом, данная зависимость наглядно демонстрирует резкое повышение подвижности А на концентрации 25 нг/мл и такое же значительное падение подвижности А на concentra-

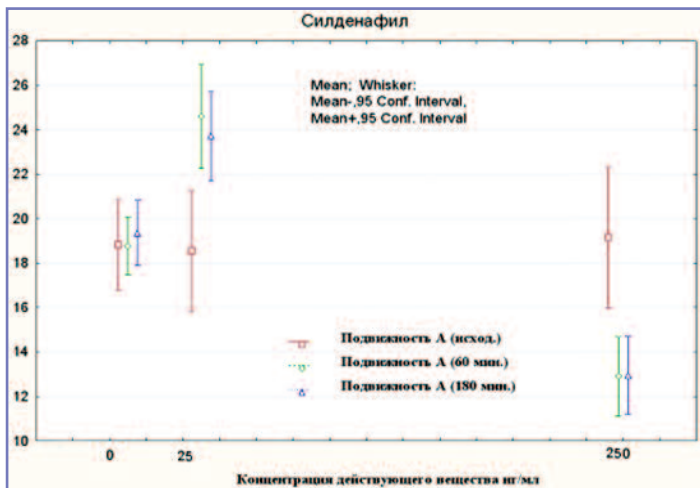


Рис. 1. Изменения подвижности А в контрольной и основных группах

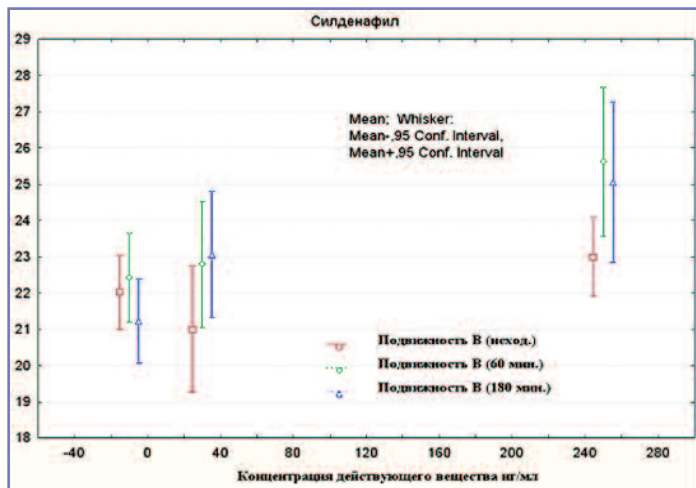


Рис. 2. Изменения подвижности В в контрольной и основных группах

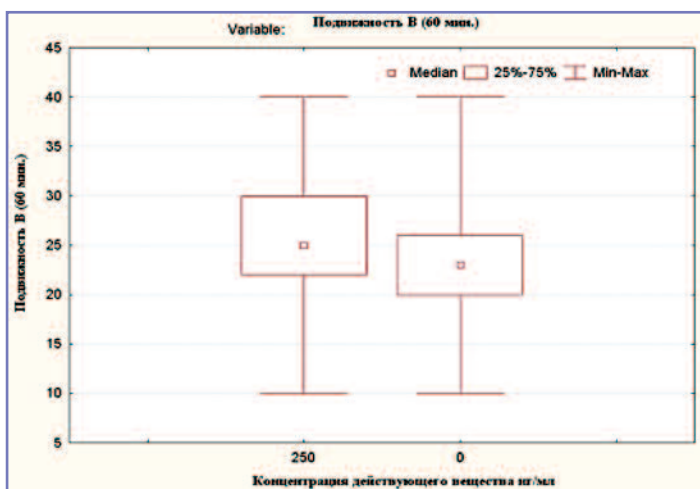


Рис.3. Изменения подвижности В к 60 минуте в основной группе при концентрации sildenafil 250 нг/мл

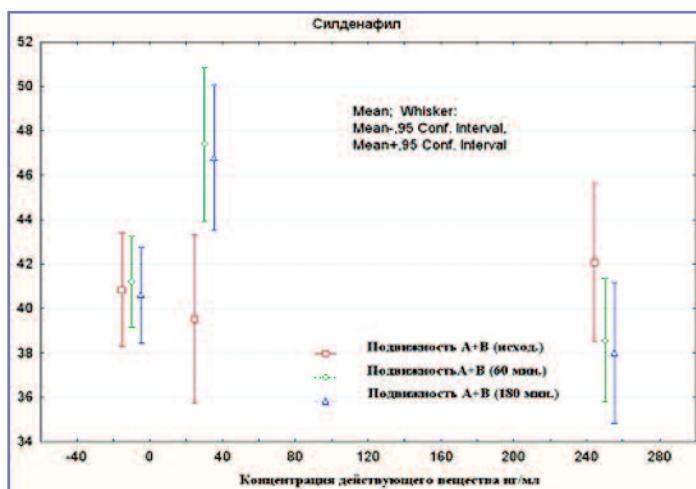


Рис. 4. Изменения подвижности А+В

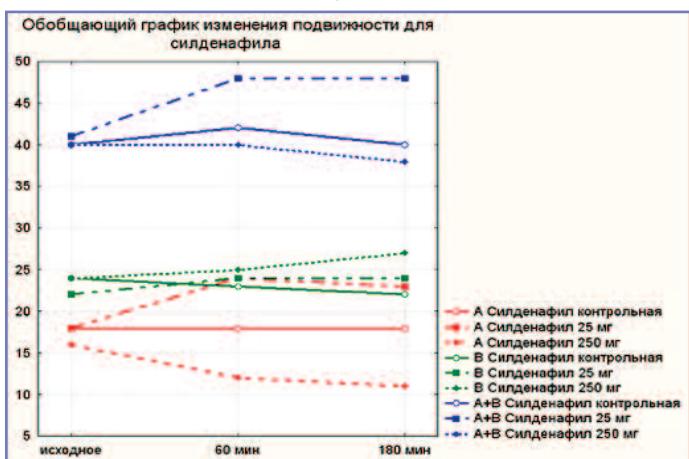


Рис. 5. Влияние sildenafil на подвижность сперматозоидов

250 нг/мл, разница между исходной подвижностью А и подвижностью А к 60 минуте статистически значима ( $p=0.0000$ ).

При обработке данных тестом Манна-Уитни мы оценили разницу между основными (25 и 250 нг/мл) и контрольной группами к 60 минуте. Получив статистически значимую разницу ( $p=0.0000$ ), можно утверждать, что sildenafil стимулирует подвижность А

при концентрации действующего вещества 25 нг/мл и угнетает при концентрации 250 нг/мл. При исследовании подвижности В была замечена другая закономерность: и на концентрации 25 нг/мл и 250 нг/мл происходило увеличение подвижности В к 60 минуте ( $p<0.05$ ), что демонстрирует приведенный график (рис. 2).

Полученные данные мы трактовали следующим образом: увеличение подвижности В на концентрации 25 нг/мл мы объясняли стимулирующим эффектом sildenafil; увеличение подвижности В при концентрации действующего вещества 250 нг/мл мы интерпретировали как переход сперматозоидов из активноподвижных с прогрессивным движением (подвижность

В) в малоподвижные с прогрессивным движением (подвижность В) (рис. 3). Однако при изучении общей подвижности сперматозоидов с прогрессивным движением (А+В) (рис. 4) было отмечено её снижение.

В эксперименте наблюдается резкое увеличение общей подвижности (А+В) при экспозиции с sildenafil в концентрации 25 нг/мл ( $p=0,0000$ ) и выраженная тенденция к угнетению общей подвижности (А+В) при концентрации 250 нг/мл ( $p=0,09$ ). В проведенном исследовании сравнивалась также подвижность (А+В) к 60 минуте в контрольной и основной группах при концентрации 250 нг/мл. Получив статистически значимую разницу между группами ( $p=0,04$ ), можно утверждать, что sildenafil угнетает общую подвижность при концентрации действующего вещества 250 нг/мл. Данные по влиянию sildenafil на подвижность сперматозоидов наглядно представлены в сводном графике (рис. 5). ■



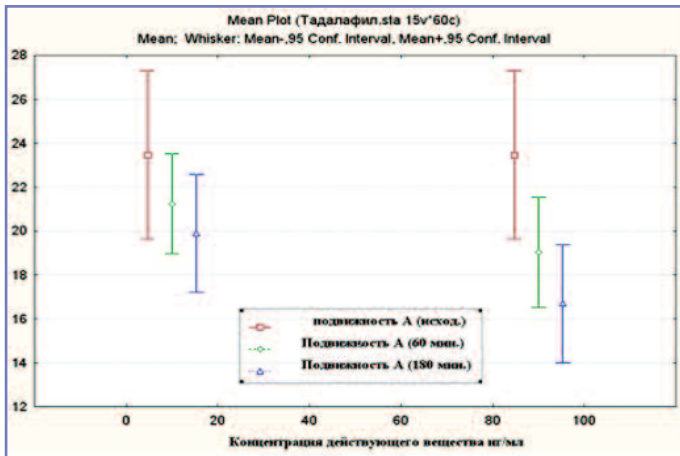


Рис. 6. Изменения подвижности А в контрольной и основной группах

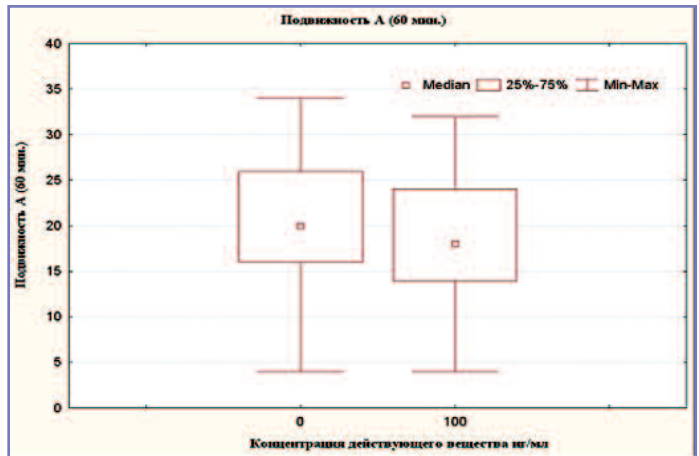


Рис.7. Изменения подвижности А в контрольной и основной группах к 60 мин (тадалафил)

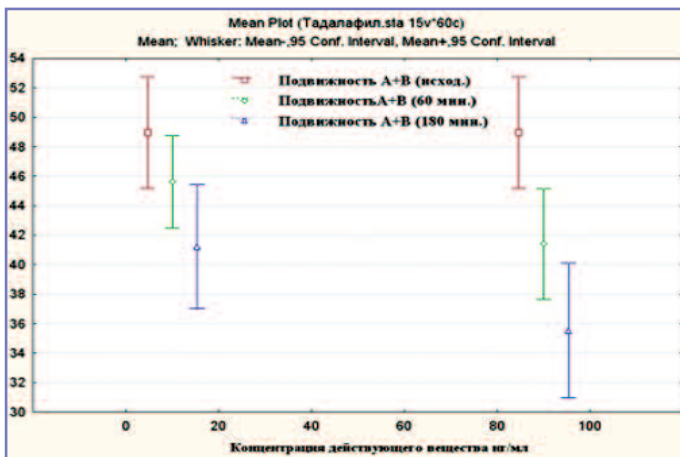


Рис. 8. Изменения подвижности А+В в контрольной и основной группах

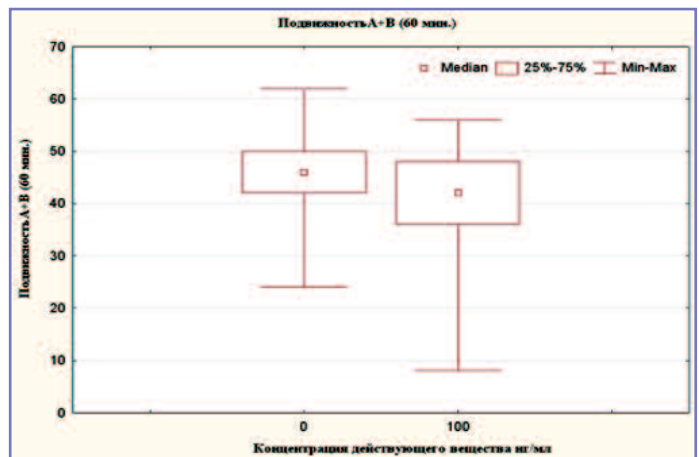


Рис.9. Изменения подвижности А+В в контрольной и основной группах к 60 мин (тадалафил)

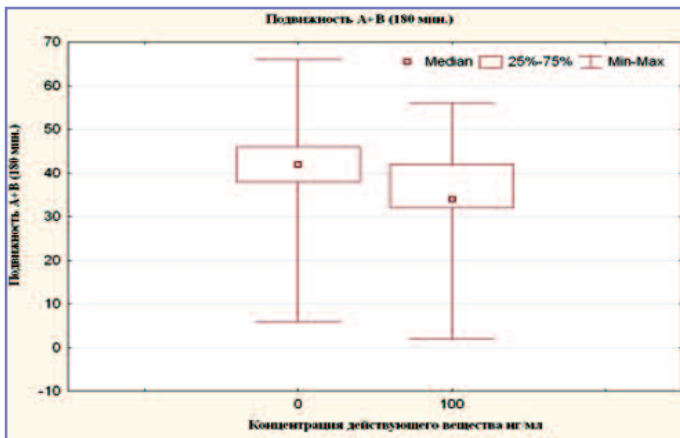


Рис. 10. Подвижность А+В в контрольной и основной группах к 180 мин (тадалафил)

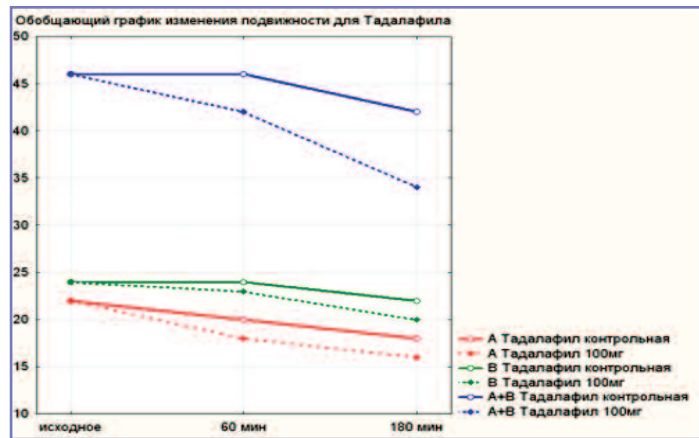


Рис. 11. Влияние тадалафила на подвижность сперматозоидов

**Тадалафил.** Данный препарат нами представлен в одной лишь концентрации 100 нг/мл, так как именно при этой концентрации начинали происходить изменения в подвижности сперматозоидов. Изменения эти имели угнетающий характер. На рис.6 представлен график, из которого видно, что подвижность А к 60 минуте снижается статистически значимо по сравнению с подвижностью А при исходном исследовании ( $p=0.03$ ), но значимой ( $p=0,13$ ) разницы между контрольной и основной группами к 60 минуте не выявлено (рис. 7).

Также нет статистически значимой разницы между контрольной и основной группами и к 180 минуте исследования образцов ( $p=0.07$ ). При анализе подвижности В наблюдалось значимое снижение подвижности сперматозоидов к 60 минуте ( $p=0.006$ ). Однако при сравнении подвижности В к 60 минуте между контрольной и основными группами статистически значимой разницы получено не было ( $p=0.16$ ). Приведенный график (рис. 8) демонстрирует изменение общей подвижности (А+В). В основной группе общая подвижность к 60 минуте значимо

снизилась по отношению к исходной подвижности ( $p=0.000$ ), однако значимой разницы между изменениями подвижности А+В к 60 минуте исследования в контрольной и основной группами найдено не было (рис. 9). Тем не менее, к 180 минуте исследования разница между контрольной и основными группами возрастает ( $p=0.03$ ) (рис. 10). Таким образом, наша экспериментальная работа показывает, что тадалафил угнетает подвижность сперматозоидов в концентрации 100 нг/мл, что наглядно представлено на общем сводном графике (рис. 11).

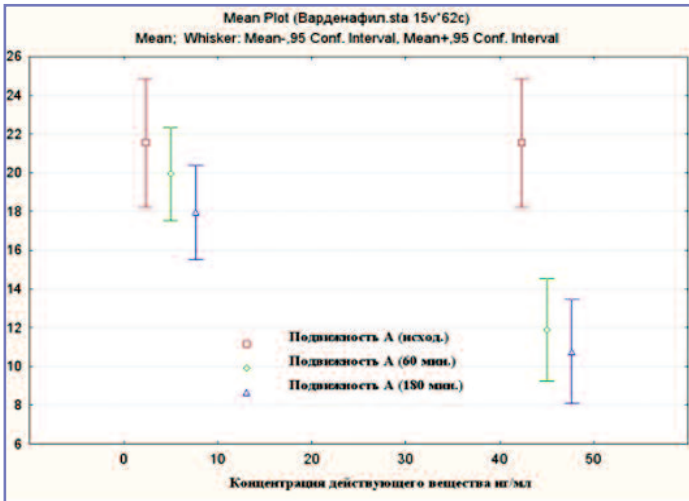


Рис. 12. Изменения подвижности А в контрольной и основной группах

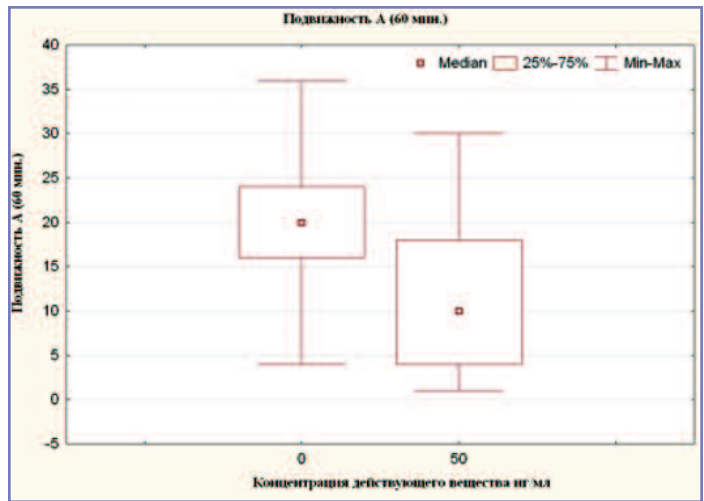


Рис.13. Изменения подвижности А в контрольной и основной группах к 60 мин (варденафил)

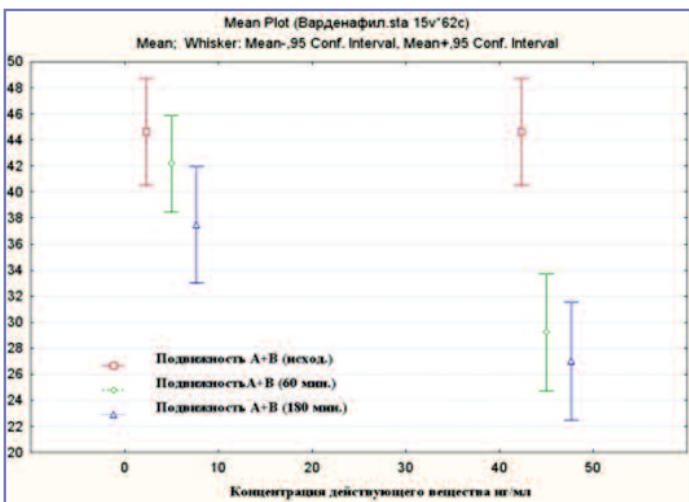


Рис. 14. Изменения подвижности А+В в основной группе

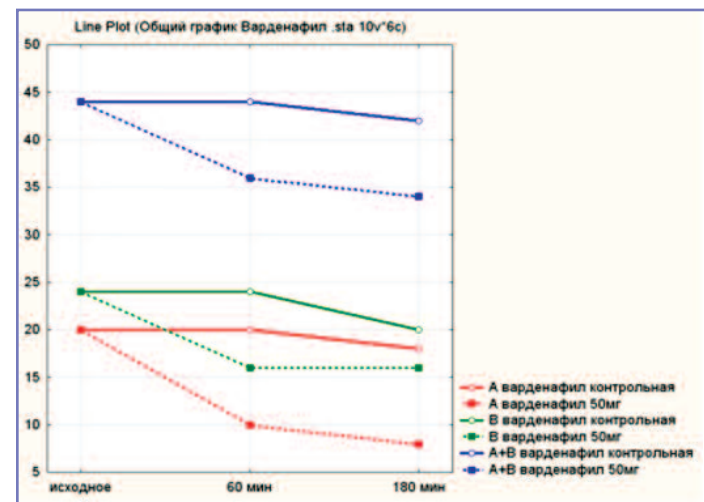


Рис. 15. Влияние варденафила на подвижность сперматозоидов

**Варденафил.** Препарат, так же как и тадалафил, представлен в одной концентрации, но уже 50 нг/мл. При экспозиции образцов спермы с действующим веществом варденафила именно при концентрации 50 нг/мл начинали происходить выраженные изменения подвижности сперматозоидов угнетающего характера. При исследовании подвижности А было определено, насколько выражено (в отличие от тадалафила) происходит ее угнетение на фоне варденафила (рис. 12). Подвижность А к 60 минуте снижается статистически значимо по сравнению с подвижностью А при исходном исследовании образцов спермы в основной группе ( $p=0.000000$ ). Также наблюдались достоверные различия между контрольной и основными группами к 60 минуте ( $p=0.00000$ ) (рис. 13).

Отчетливое снижение подвижности В произошло в основной группе к 60 минуте как по сравнению с исходными показателями ( $p=0.000$ ),

так и по сравнению с показателями подвижности В в контрольной группе к 60 минуте ( $p=0.000$ ). Таким образом, анализируя подвижность А+В, мы видим выраженное угнетение варденафилом общей подвижности сперматозоидов, что отражено на приведенном графике (рис. 14). Снижение общей подвижности в основной группе к 60 минуте происходит как по сравнению с контрольной группой ( $p=0.0000$ ), так и по сравнению с исходными показателями общей подвижности ( $p=0.00000$ ). Угнетение подвижности особенно хорошо демонстрирует общий график, построенный по медианам подвижности (рис. 15).

**Уденафил.** По данному препарату изучалось влияние двух представленных концентраций: 50 и 100 нг/мл. В ходе исследования подвижности сперматозоидов ее изменения начинали происходить при концентрации действующего вещества 50 нг/мл. Препарат оказывал сти-

мулирующее воздействие на подвижность, а с нарастанием концентрации мы начинали наблюдать уже угнетающее воздействие на подвижность сперматозоидов. Начало подавления подвижности происходило уже при концентрации 100нг/мл. При статистической обработке данных было установлено статистически незначимое ( $p=0,67$ ) увеличение подвижности А к 60 минуте исследования при концентрации 50 нг/мл по сравнению с исходными показателями основной группы. Однако при дальнейшем наблюдении к 180 минуте было отмечено увеличение подвижности до значимых пределов ( $p=0,0000$ ) (рис. 16).

При исследовании подвижности А в образцах спермы, экспонированных с уденафилом в концентрации 100 нг/мл, мы наблюдаем статистически значимое ( $p=0,000$ ) снижение подвижности уже к 60 минуте эксперимента. Таким образом, сравнивать подвижность А в контрольной и

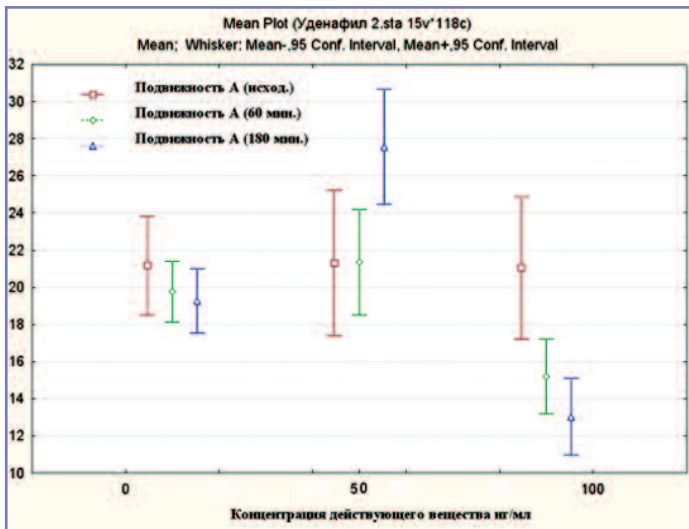


Рис. 16. Изменения подвижности А в контрольной и основных группах

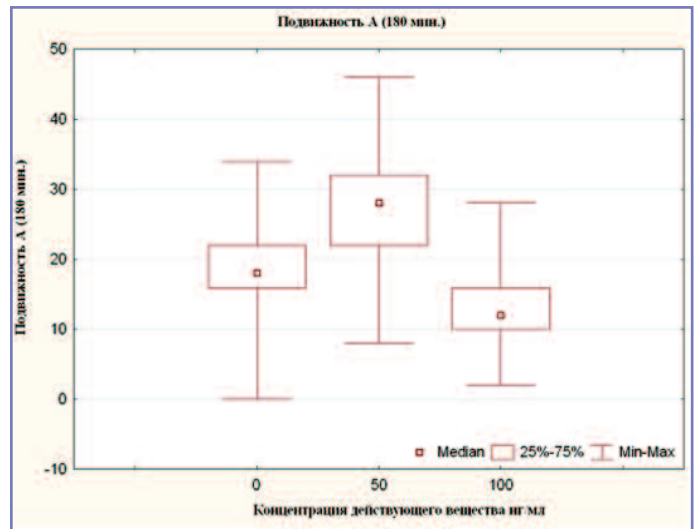


Рис. 17. Изменения подвижности А в контрольной и основных группах к 180 мин (уденафил)

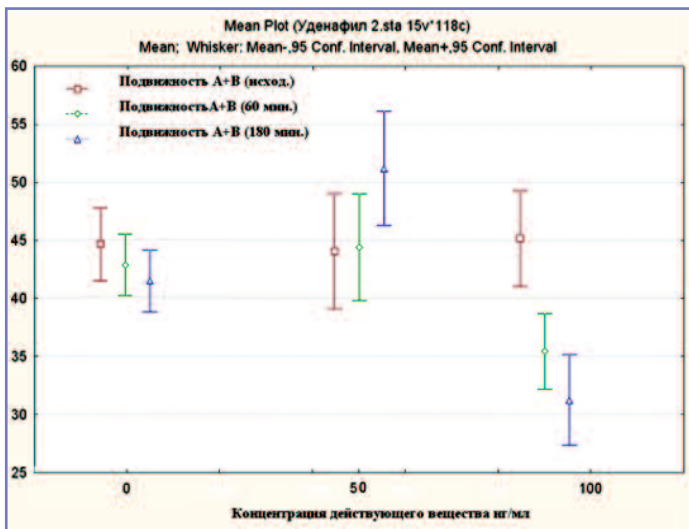


Рис. 18. Изменения общей подвижности А+В в контрольной и основных группах

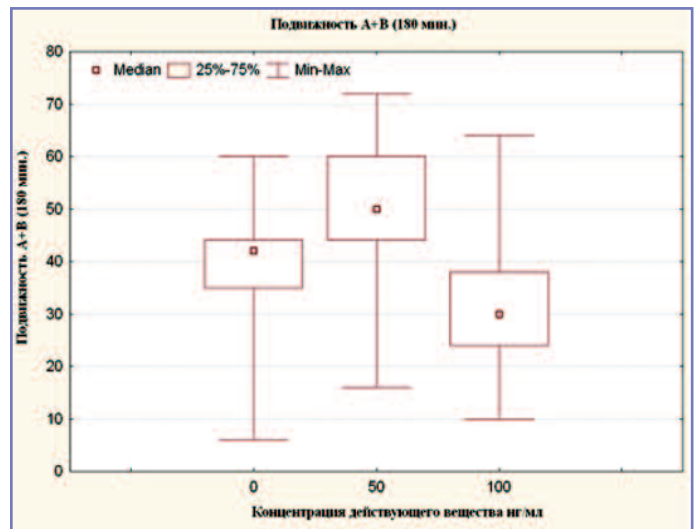


Рис. 19. Изменения общей подвижности А+В в контрольной и основных группах к 180 мин (уденафил)

основных группах (50 нг/мл и 100 нг/мл), вероятно, целесообразней к 180 минуте, так как именно в это время в группе с концентрацией уденафила 50 нг/мл происходят наиболее выраженные изменения (рис. 17).

Анализируя подвижность В, надо отметить, что значимых изменений к 60 минуте в группе концентрации 50 нг/мл не происходит как по сравнению с исходными показателями основной группы ( $p=0,94$ ), так и по сравнению с контрольной группой к 60 минуте наблюдения ( $p=0,67$ ). В группе образцов, экспонированных с уденафилом в концентрации 100 нг/мл, отмечалось значимое снижение подвижности В по сравнению с исходными показателями основной группы ( $p=0,04$ ), однако не наблюдалось значимого снижения подвижности В по сравнению с контрольной группой к 60 минуте наблюдения ( $p=0,06$ ).

Но при дальнейшем сравнении с контрольной группой к 180 минуте отмечается статистически значимое снижение подвижности В ( $p=0,000$ ).

Таким образом, переводя статистически обработанные данные общей подвижности А+В в графическое изображение (рис. 18), мы получаем наглядное представление о влиянии уденафила на общую подвижность сперматозоидов. Из графика следует, что препарат оказывает стимулирующее воздействие в концентрации 50 нг/мл к 180 минуте наблюдения ( $p=0,00000$ ) и оказывает подавляющее влияние уже к 60 минуте наблюдения ( $p=0,0000$ ). Достаточно наглядно это можно продемонстрировать графиком, показывающим общую подвижность сперматозоидов А+В через 3 часа наблюдения на разных концентрациях действующего вещества (рис. 19).

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящей работе исследовалось влияние на подвижность сперматозоидов всех четырех иФДЭ5, присутствующих на фармацевтическом рынке России. Подвижность сперматозоидов является далеко не единственным определяющим фертильностью параметром, но, без сомнения, - это один из ключевых факторов, на который обращают внимание при исследовании образцов спермы. При исследовании представлены различные дозировки действующих веществ: силденафил в концентрации 25 нг/мл и 250 нг/мл; варденафил - 50 нг/мл; тадалафил - 100 нг/мл; уденафил - 50 нг/мл и 100 нг/мл. При экспозиции образцов спермы именно с данными концентрациями препаратов мы наблюдали изменения угнетающего или стимулирующего характера.



# ПРАЗДНИК ЧУВСТВ

**Zydena**<sup>®</sup>  
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 / фармакодинамики 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.



Известны исследования, проводимые с использованием силденафила [20], где оценивалась взаимосвязь дозы препарата при употреблении per os и последующей его концентрации в плазме крови. Так, для силденафила выявлена следующая корреляция: для дозы препарата 50 мг характерна его концентрация в плазме крови 250 нг/мл, после приема 100 мг препарата его концентрация в плазме крови составляет уже 750 нг/мл. Вопрос прохождения действующего вещества сквозь гемато-тестикулярный барьер остаётся открытым. Таким образом, сложно оценить взаимосвязь дозы каждого иФДЭ5, концентрации в плазме крови, секрете ПЖ и паренхиме яичек, то есть органах, участвующих в формировании подвижности сперматозоидов. Сказать, насколько высокие концентрации действующего вещества были взяты в эксперименте, относительно возможной концентрации этих

иФДЭ5 в яичках и предстательной железе, сложно. Это вопрос для дальнейшего изучения.

Но на сегодняшний день с уверенностью можно утверждать, что все иФДЭ5 в той или иной степени оказывают влияние на подвижность сперматозоидов *in vitro*. В нашей работе мы обнаружили стимулирующее влияние силденафила при малых концентрациях и возникновение угнетения подвижности сперматозоидов с нарастанием концентрации препарата. Варденафил и тадалафил оказывали подавление подвижности сперматозоидов при концентрации 50 нг/мл и 100 нг/мл соответственно. Надо отметить, что подавление подвижности сперматозоидов, экспонированных с варденафилом в концентрации 50 нг/мл, происходило значительно более выражено, чем в образцах спермы, экспонированных с тадалафилом в концентрации 100 нг/мл. Анализ подвижности сперматозоидов

в образцах спермы, выдержанных с уденафилом, показал схожую закономерность с силденафилом. В малой концентрации (50 нг/мл) уденафил оказывает стимулирующее воздействие на подвижность, а с нарастанием концентрации до 100 нг/мл начинает оказывать снижающее подвижность сперматозоидов воздействие.

Таким образом, в настоящее время невозможно сказать абсолютно однозначно, насколько полученные нами данные клинически значимо повлияют на фертильность спермы *in vivo*. Несомненно, научную ценность будет представлять в дальнейшем выявленная корреляция наших данных с результатами спермограмм пациентов, получавших иФДЭ5. Подобное исследование поможет определить, какой именно иФДЭ5 будет оптимальным для больных с ЭД, планирующих зачатие ребенка. ■

**Ключевые слова:** ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, силденафил, тадалафил, варденафил и уденафил, подвижность сперматозоидов, исследование *in vitro*.

**Key words:** phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil, spermatozooids motility, *in vitro* study.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гамидов С.И., Дмитриев Д.Г., Овчинников Р.И. Эректильная дисфункция у мужчин. // *Consilium medicum*. 2003. Т.5, №12. С. 15-19.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D G, Krone RJ, McKinlay J B. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the massachusetts male aging study // *J. Urol*. 1994. Vol. 151. P. 54-61.
3. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 240 с.
4. Камалов А.А., Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А. Современная медикаментозная терапия эректильной дисфункции. // *Consilium medicum*. 2006. Т.8, №4. С. 57-61.
5. 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.
6. Ковалев В.А. Диагностика и лечение эректильной дисфункции: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 2001. 37 с.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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, №6 570. P. 159-162.
15. 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.
16. 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.
17. Mostafa T. In vitro sildenafil citrate use as a sperm motility stimulant // *Fertil Steril*. 2007. Vol.88, №4, P. 994-996.
18. 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.
19. 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.
20. Boolell M, Allen MJ, Ballard S. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP specific phosphodiesterase inhibitor for treatment of penile erectile dysfunction. // *Int J Impot Res*. 1996. Vol.8. P.46-52.