

Неклассические эффекты силденафила в клинической медицине: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

И.А. ТЮЗИКОВ^{1,3}, А.В. СМОРНОВ², Л.В. СМОРНОВА³, И.В. ЛЕСНИКОВА³

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Тандем-Плюс»: 150000, Россия, г. Ярославль, Первомайский пер., д. 3В

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Арго-Премиум»: 156022, Россия, г. Кострома, ул. Дачная, д. 48

Информация об авторах:

Тюзиков Игорь Адамович – к.м.н., профессор Российской академии естествознания (РАЕ), заслуженный работник науки и образования, врач уролог-андролог ООО «Медицинский центр «Тандем-Плюс», Ярославль, Россия, и ООО «Медицинский центр «Арго-Премиум»; тел.: +7 (4852) 72-52-56; e-mail: phoenix-67@list.ru

Смирнов Алексей Владимирович – студент лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (485) 272-52-56

Смирнова Лариса Владимировна – врач функциональной диагностики, гинеколог, главный врач ООО «Медицинский центр «Арго-Премиум», Кострома; тел.: +7 (485) 272-52-56

Лесникова Ирина Вячеславовна – врач акушер-гинеколог ООО «Медицинский центр «Арго-Премиум», Кострома

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье на основе результатов современных клиничко-экспериментальных исследований рассматриваются вопросы фармакотерапевтической целесообразности, патогенетической обоснованности и безопасности применения в широкой клинической практике первого и наиболее изученного ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа – силденафила – по «неклассическим» (неэректогенным) показаниям в рамках междисциплинарного подхода в современной медицине. Как известно, в настоящее время ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа являются как терапией «первой линии» лечения эректильной дисфункции (в виде монотерапии), так и эффективным вариантом монотерапии или комбинированной фармакотерапии симптомов нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин с эректильной дисфункцией. Однако с учетом универсальности и фундаментальности механизмов их фармакологического действия (прежде всего влияние на метаболизм одного из ключевых вазомодуляторов сосудистого русла – оксида азота NO) список потенциальных и перспективных показаний к назначению данных препаратов постоянно расширяется за счет наличия у них различных «неклассических (неэректогенных)» эффектов, что делает их весьма привлекательными для более широкого применения не только в урологической практике, но и в других медицинских специальностях. В статье более подробно и целенаправленно освещены накопленные к настоящему времени научно-практические данные об эффективности применения и потенциальных механизмах действия силденафила в кардиологии, эндокринологии, неврологии, нефрологии, акушерстве и гинекологии, андрологической репродуктологии и онкологии, а также представлены результаты исследований, подтверждающих его безопасность при лечении соответствующих профильных заболеваний.

Ключевые слова: силденафил, кардиомиопатия, диабетическая полинейропатия, хроническая болезнь почек (ХБП), патология беременности, женские сексуальные дисфункции (ЖСД), мужское бесплодие, рак

Для цитирования: Тюзиков И.А., Смирнов А.В., Смирнова Л.В., Лесникова И.В. Неклассические эффекты силденафила в клинической медицине: междисциплинарный подход. *Медицинский совет*. 2018; 21: 192-202. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-192-202>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-classical effects of sildenafil in clinical medicine: AN INTERDISCIPLINARY APPROACH

Igor A. TYUZIKOV^{1,3}, Alexey V. SMIRNOV², Larisa V. SMIRNOVA³, Irina V. LESNIKOVA³

¹ Limited Liability Company «Medical Centre «Tandem Plus»: 3B Pervomaysky per., Yaroslavl, Russia, 150000

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 5 Revolyutsionnaya ul., Yaroslavl, 150000

³ Limited Liability Company «Medical Centre «Argo-Premium»: 8 Dachnaya ul., Kostroma, Russia, 156022

Author credentials:

Tyuzikov Igor Adamovich – Cand. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Natural Science (RAE), Honoured Worker of Science and Education, Urologist-Andrologist, Medical Center «Tandem Plus» LLC, Yaroslavl, Russia, and Medical Center «Argo-Premium» LLC; tel.: +7 (4852) 72-52-56; e-mail: phoenix-67@list.ru

Smirnov Aleksey Vladimirovich – a student of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (485) 272-52-56
Smirnova Larisa Vladimirovna – Functional Diagnostics Physician, Gynecologist, Chief

Medical Officer, Medical Centre «Argo Premium» LLC, Kostroma; tel.: +7 (485) 272-52-56

Lesnikova Irina Vyacheslavovna – Obstetrician-Gynecologist, Medical Center «Argo-Premium», Kostroma

Based on the results of modern clinical and experimental studies, the review article discusses issues of pharmacotherapeutic feasibility, pathogenetic validity and safety of the first and most studied phosphodiesterase type 5 inhibitor – sildenafil – in general clinical practice according to «non-classical» (non-erectogenic) indications in the framework of an interdisciplinary approach modern medicine. As it is known, at present, phosphodiesterase type 5 inhibitors are both the «first line» therapy for treating erectile dysfunction (as monotherapy), as well as an effective option for monotherapy or combined pharmacotherapy of lower urinary tract symptoms on the background of benign prostatic hyperplasia in men with erectile dysfunction. However, given the universality and fundamentality of the mechanisms of their pharmacological action (first of all, the effect on the metabolism of one of the key vasomodulators of the vascular bed, nitric oxide NO), the list of potential and promising indications for prescribing these drugs is constantly expanding due to the presence of various «non-classical» (non-erectogenic) effects, which makes them very attractive for wider application not only in urological practice, but also in other medical specialties. The article describes in more detail and purposefully the accumulated to date scientific and practical data on the effectiveness of the use and potential mechanisms of action of sildenafil in cardiology, endocrinology, neurology, nephrology, obstetrics and gynecology, andrological reproductology and oncology, and also presents the results of studies confirming its safety in the treatment of relevant specialized diseases.

Keywords: sildenafil, cardiomyopathy, diabetic polyneuropathy, chronic kidney disease (CKD), pregnancy pathology, female sexual dysfunctions (FSD), male infertility, cancer

For citing: Tyuzikov I.A., Smirnov A.V., Smirnova L.V., Lesnikova I.V. Non-classical effects of sildenafil in clinical medicine: an interdisciplinary approach. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 192-202. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-192-202>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Силденафил по праву считается своеобразным прародителем всех современных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), которые в настоящее время представлены целой линейкой различных оригинальных препаратов и дженериков, позволяющих осуществлять персонализированный, а потому очень гибкий индивидуальный подход к решению проблемы ЭД у каждого конкретного мужчины с учетом его фенотипических особенностей, психосоматического здоровья, режима и образа жизни, сексуальных требований и предпочтений и т.д. По этой причине именно силденафил среди всех ингибиторов ФДЭ5 является в настоящее время наиболее изученной субстанцией, что послужило основой для рассмотрения его как своеобразного фармакотерапевтического «золотого стандарта», с которым сегодня традиционно сравниваются вновь появляющиеся на фармацевтическом рынке его фармакологические потомки – ингибиторы ФДЭ5 [1].

В настоящее время ингибиторы ФДЭ5 являются терапией «первой линии» при лечении эректильной дисфункции (ЭД) и эффективным компонентом фармакотерапии симптомов нижних мочевых путей (СНМП) на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин, страдающих одновременно и ЭД [2]. Однако с учетом универсальности и фундаментальности механизмов их фармакологического действия (в первую очередь влияние на метаболизм одного из ключевых вазомодуляторов сосудистого русла – оксида азота NO) список потенциальных и перспективных показаний к назначению ингибиторов ФДЭ5 постоянно расширяется за счет их «неклассических (неэректогенных)» эффектов, находя все более широкое применение не только в урологической практике, но и других медицинских отраслях. При этом именно силденафил был первым ингибитором ФДЭ5, появившимся в клинической практике еще в 1998 г., поэтому он к настоящему времени является наиболее

изученным представителем данной группы лекарственных средств [3].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В КАРДИОЛОГИИ

Хорошо известно, что силденафил в ходе предварительных клинических испытаний тестировался именно как кардиологический препарат, но благодаря своему своеобразному побочному эффекту (улучшение эректильной функции у пациентов) стал далее продвигаться и развиваться уже как препарат для лечения ЭД у мужчин. Установление физиологических функций ферментов ФДЭ5 и ключевой роли оксида азота (NO) в регуляции эндотелия сосудов, удостоенное Нобелевской премии в 1998 г., и последующий за этим событием синтез первого в истории человечества лекарственного препарата – ингибитора ФДЭ5, способствующего накоплению NO в эндотелии сосудов, которым стал силденафил, явилось поистине революционным прорывом в нашем понимании патофизиологической сущности эндотелиальной дисфункции как ключевого общего механизма патогенеза ЭД и кардиоваскулярных заболеваний [4, 5].

В определенной степени отказ от исследований силденафила как кардиологического препарата в 80–90-х гг. XX в. был связан с довольно распространенной в то время точкой зрения, что в миокарде человека отсутствует экспрессия ФДЭ5, которая была основана на результатах ранних исследований Ito M. et al. (1996) и Wallis R.M. et al. (1999), не обнаруживших ферментную активность ФДЭ5 в тканях желудочков сердца человека [6, 7], поэтому, по их мнению, препарат не обладает существенной кардиотропной эффективностью. Однако в то же самое время другие авторы все-таки обнаружили экспрессию матричной РНК (мРНК) ФДЭ5 в ткани сердца человека [8]. Современные тщательные иммуногистохимические исследования продемонстрировали наличие экспрессии ФДЭ5 в гладких мышцах сосудов, сердца, бронхов и в

тромбоцитах человека, кроме того, имеются доказательства экспрессии ФДЭ5 в сердце собак и мышей [9, 10]. Важно отметить, что экспрессия ФДЭ5 в сердце повышена в 2–6 раз у экспериментальных мышей и у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению со здоровыми субъектами, что демонстрирует возможность влияния на функции сердца путем регулирования степени активности экспрессии различными лекарственными препаратами, включая ингибиторы ФДЭ5 [11–13]. Также показано, что активность ФДЭ5 составляет в среднем 22–43% от общей цитозольной активности циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в микропрепаратах нормальных и поврежденных кардиомиоцитов мышей [14]. Эти исследования послужили фундаментальной основой для продолжения изучения кардиотропных эффектов силденафила и его возвращения в практическую кардиологию, хотя некоторые исследователи до сих пор выражают озабоченность тем, что методы, использованные в ранее упомянутых исследованиях, показавших наличие экспрессии ФДЭ5 в сердце человека, были недостаточно чувствительны для того, чтобы четко разграничить, какие именно типы клеток в сердечной ткани действительно вносят достоверный вклад в сигнальные пути ФДЭ5 [15, 16].

Одно из современных знаковых исследований, результаты которого были опубликованы еще в 2002 г., продемонстрировало существенный защитный эффект силденафила при экспериментальной ишемии/реперфузии миокарда у кроликов [17]. Впоследствии они были подтверждены в ряде других исследований. Так, Salloum F.N. et al. (2007) установили, что у кроликов, получавших силденафил в дозе 0,7 мг/кг/сут внутривенно, значительно уменьшался размер зоны инфаркта миокарда, оцененный по индексу региональной ишемии, при этом защитный эффект силденафила наблюдался тогда, когда препарат вводили во время реперфузии [18]. Несмотря на то что силденафил вызывал значительное снижение артериального давления при внутривенном введении, протокол медленного введения препарата оказывал гораздо меньшее негативное воздействие на системную гемодинамику. Интересно, что кардиопротективный эффект силденафила был характерен не только для взрослых кроликов. В исследовании Bremer Y.A. et al. (2005) было показано, что силденафил уменьшал размер зоны инфаркта, сохранял сердечный выброс левого желудочка и интеграл времени аортальной скорости после ишемии/реперфузии также у новорожденных крольчат [19]. В ходе исследований было выявлено, что для реализации кардиопротективных эффектов силденафила необходимо наличие и нормальное функционирование в сердечной ткани митохондриальных Ca^{2+} -активированных каналов K (mitoKCa), поскольку специфический блокатор этих каналов (паксиллин) снижал в эксперименте протективные эффекты силденафила на миокард [20]. Назначаемый сразу же после экспериментального инфаркта миокарда (ИМ) силденафил снижал риск ишемической кардиомиопатии, что подтверждалось улучшением сердечной функции, повышением выживаемости и снижением апоптоза клеток в

пограничной зоне ИМ [21, 22]. Кроме того, лечение силденафилом, начинавшееся с третьего дня после развития ИМ, уменьшало прогрессирование сердечной недостаточности, что указывало на то, что ингибирование ФДЭ5 может иметь положительный эффект у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью [23]. Одним из возможных механизмов такого эффекта силденафила многие исследователи рассматривают способность силденафила ингибировать не только ФДЭ5, но и систему клеточных Rho-киназ, которые, как установлено экспериментально, подавляют ремоделирование левого желудочка после ИМ у мышей [24]. Во II/III фазах двойного слепого открытого исследования, проведенного FDA в 1999 г., более 3700 пациентов по поводу ЭД получали силденафил и почти 2000 мужчин получали плацебо. Примерно 25% пациентов страдали артериальной гипертонией и принимали гипотензивные препараты. Частота ИМ составила 1,7% в группе приема силденафила и 1,4% – в группе плацебо. Частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений была одинаковой в группе силденафила и плацебо, и ни один случай смерти не был связан с лечением [25]. В исследовании M. Guazzi et al. (2004) установлено, что силденафил улучшает состояние эндотелия, оцененное по зависимой потоко-опосредованной дилатации плечевой артерии, у больных с сердечной недостаточностью и при сахарном диабете 2-го типа (СД2) [26]. У больных с сердечной недостаточностью вследствие ишемической или неишемической болезни сердца без заболеваний легких однократный прием 50 мг силденафила вызывал достоверное повышение сердечного индекса и снижение легочной сосудистой резистентности как в покое, так и при нагрузке [27]. В настоящее время получены данные об эффективности применения силденафила в методиках клеточной терапии кардиологических заболеваний, в частности при трансплантации стволовых клеток для улучшения их приживления и уменьшения потери массы функционирующих трансплантируемых клеток в сердце, поскольку улучшение выживаемости стволовых клеток в ишемическом микроокружении имеет первостепенное значение для улучшения регенерации мышцы сердца в условиях *in vivo* [28–30]. Кроме того, предварительная обработка стволовых клеток с силденафилом значительно улучшала их способность выживать при ишемии/реоксигенации в условиях *in vitro*, т. к. такие клетки демонстрировали значительное высвобождение факторов роста проангиогенной выживаемости (VEGF, b-FGF, IGF, Ang-1) [31]. Интрамиокардиальная инъекция в пограничную зону после ИМ предварительно обработанных силденафилом стволовых клеток вызывала существенный ангиогенез, при этом подавлялся фиброз и снижалась выраженность клеточного апоптоза, что значительно улучшало дальнейшую сердечную функцию [32]. Эти данные показывают, что использование силденафила может быть эффективным способом улучшения результатов терапии стволовыми клетками ишемической кардиомиопатии у тяжелых пациентов [33]. Кроме того, хроническое применение силденафила в эксперименте предотвращало гипертрофию миокарда, вызванную попере-

ным сужением аорты, снижало артериальное давление, вызванное перегрузкой, а также уменьшало гипертрофию миоцитов и улучшало суммарную функцию сердца [34]. Недавнее исследование Kim et al. (2012) также показало, что хроническое лечение силденафилом уменьшает скорость ремоделирования левого желудочка [35]. Предполагается, что этот эффект силденафила связан с его антиапоптотическим и противовоспалительным действием, а также с усилением катаболизма цГМФ в ткани сердца [36, 37].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Одним из наиболее актуальных медико-социальных эндокринологических заболеваний современного человека является СД2, заболеваемость которым в популяции увеличивается в два раза каждые 10–15 лет, что позволяет утверждать о современной мировой пандемии данного заболевания, которая, по мнению многих исследователей, в значительной степени вызвана такой же мировой пандемией метаболических болезней цивилизации, в первую очередь ожирением [38–41]. Отражением достоверной патогенетической связи между ожирением и СД2 стал новый термин, появившийся сравнительно недавно, – Diabesity (в буквальном переводе «диабето-ожирение») [42–43]. Ожирение, СД2, эндотелиальная дисфункция тесно взаимодействуют между собой в рамках мультифакторного патогенеза метаболического синдрома (МС), дополнительным компонентом которого у мужчин сегодня рассматривается дефицит тестостерона, поэтому в таких крайне неблагоприятных гормонально-метаболических условиях ЭД у мужчин с СД2 встречается чаще (примерно в 3,5 раза) и является более тяжелой, чем у мужчин без него [44]. Кроме того, ингибиторы ФДЭ5 оказывают свое позитивное влияние на эндотелий сосудов только при достаточном уровне эндогенного тестостерона у мужчин, а частота дефицита тестостерона у мужчин с СД2 достигает 70% [45–46]. Все это предъявляет повышенные требования к выбору ингибитора ФДЭ5, который должен не только оказывать выраженный локальный эффект на пенильные сосуды, но и обладать по возможности дополнительными позитивными метаболическими эффектами в отношении углеводного и жирового обмена, а также стероидогенеза, что существенно улучшает результаты коррекции не только ЭД, но и общего гормонально-метаболического статуса пациента, отражая известное правило великих русских врачей: «лечить не болезнь, но больного». Сегодня совершенно очевидно, что только комплексный междисциплинарный подход на персонализированной основе способен оказать наилучший лечебно-профилактический эффект в отношении контроля и компенсации СД2 и его осложнений у мужчин. Экспрессия ФДЭ5 не ограничивается сосудистым эндотелием. Данная изоформа ферментов экспрессируется во многих органах и тканях, включая жировую ткань, клетки Лейдига яичек, синтезирующих тестостерон, нейротелий, что позволяет утверждать о наличии у ингибиторов ФДЭ5 (прежде всего силденафила как наиболее раннего несе-

лективного ингибитора) системных гормонально-метаболических эффектов, полезных для фармакотерапевтического сопровождения мужчин с ЭД на фоне СД2 или МС [47, 48]. Так, в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с СД2 потоко-опосредованная вазодилатация (показатель NO-опосредованной эндотелиальной функции) значительно улучшалась на фоне различных схем применения силденафила: на фоне острого (100 мг/сут в течение 3 дней) и хронического (25 мг/сут в течение 4 недель) назначения силденафила, а также при остром и хроническом ежедневном назначении 25 мг силденафила [48, 49]. Однако еще одно плацебо-контролируемое перекрестное исследование с однократной дозой силденафила 100 мг/сут у 40 пациентов с СД2 не выявило значительных изменений потоко-опосредованной вазодилатации [50]. Улучшение функционального состояния эндотелия после ежедневного приема 50 мг силденафила в течение 30 дней у 40 пациентов с СД2 также приводило к значительному снижению альбуминурии и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), возможно, посредством индуцированного силденафилом улучшения эндотелиальной дисфункции поджелудочной железы [51]. Таким образом, хроническое ежедневное применение силденафила может оказывать продолжительное положительное влияние на эндотелиальную функцию у пациентов с СД2, включая пенильный, сердечный и почечный эндотелий. Так, показано, что в кардиомиоцитах больных СД2 чаще, чем у больных без него, выявляются признаки митохондриальной дисфункции. При этом известно, что оксид азота NO активирует сигнальный белок сиртуин-1 (SIRT1), который представляет собой гистон-деацетилазу, регулирующую клеточный фактор PGC-1 α – ключевой регулятор митохондриального биогенеза и коактиватор транскрипционных факторов, влияющих на энергетический клеточный гомеостаз. Назначение ингибиторов ФДЭ5 при СД2 ведет к накоплению оксида азота NO в ткани сердца и усилению экспрессии в миокарде SIRT1, PGC-1 α , активации фосфорилирования ключевого фермента сигнального пути PI3K/AKT и АМФ-активируемой протеинкиназы, что сопровождается улучшением уровня клеточного дыхания 3-го уровня митохондриального глутамата и уменьшенным образованием свободных радикалов (ROS) из комплекса I дыхательной цепи митохондрий, что в конечном итоге приводит к кардиопротективному эффекту ингибиторов ФДЭ5 в диабетическом сердце [52]. Кроме того, силденафил в миокарде больных СД2 уменьшает выраженность окислительного стресса (свободно-радикальной агрессии), способствуя повышению активности компонентов естественной системы антиоксидантной защиты клеток [52]. Другим потенциальным механизмом улучшения митохондриальной функции кардиомиоцитов на фоне постоянного приема силденафила может рассматриваться улучшение поступления в митохондрии глюкозы (уменьшение инсулинорезистентности клеток), уменьшение уровня гипертриглицеридемии и уровня провоспалительных цитокинов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2): вазоконстрикторов, в частности эндотелина-1 (EN-1), в плазме крови. Это

позволяет говорить о наличии у силденафила антиоксидантных, антигипоксических и антиатерогенных эффектов [53, 54]. В ряде исследований также описаны выраженные противовоспалительные (антицитокиновые) эффекты хронического назначения силденафила при диабетической кардиомиопатии [55, 56]. Раннее назначение силденафила экспериментальным животным способно затормозить митохондриальную дисфункцию клеток Лейдига яичек, которые синтезируют тестостерон – один из ключевых половых стероидных гормонов у мужчин, обладающий универсальными физиологическими функциями, включая жиросжигающий, нормогликемический и эндотелий-протективный эффекты, которые представляются очень важными при лечении ЭД у метаболически дискредитированных мужчин на фоне ожирения, СД2 и дефицита тестостерона, которых сегодня достаточно много среди пациентов эндокринологов и андрологов [57]. Кроме того, имеются клинические данные, подтверждающие повышение уровня тестостерона крови у мужчин при хроническом приеме силденафила за счет улучшения его секреции в системный кровоток, поскольку секреция тестостерона из клеток Лейдига яичек в системный кровоток является пассивным процессом и существенно зависит от уровня тестикулярного кровообращения, которое достоверно улучшается на фоне длительной хронической терапии силденафилом [58]. Таким образом, хроническое применение ингибиторов ФДЭ5 способно в определенной степени прямо и косвенно улучшать андрогенный статус мужчин [58]. Крайне интересной находкой последних лет стало установление у силденафила способности усиливать ангиогенез в наиболее опасной с точки зрения негативного влияния на метаболизм инертной белой жировой ткани, способствуя ее переходу в метаболически более активную бурю жировую ткань, а также снижать секрецию адипоцитами провоспалительных цитокинов, индуцирующих эндотелиальную дисфункцию [59]. Этот факт позволяет использовать подобный эффект силденафила в комплексном лечении ожирения у мужчин, которое существенно повышает риски как СД2, так и дефицита тестостерона, и эндотелиальной дисфункции (включая ЭД и сердечно-сосудистые заболевания) у них [60, 61]. Эта метаболическая особенность силденафила крайне важна с точки зрения клинической фармакокинетики лекарственных препаратов, которые с большим трудом или практически не проникают в лишенный сосудов белый жир, что неминуемо ведет к снижению всех фармакотерапевтических методов лечения ожирения, а комбинация с силденафилом, как представляется некоторыми исследованиями, может существенно улучшить результаты лечения мужского ожирения [62]. Одновременно с этим имеются убедительные доказательства улучшения углеводного обмена на фоне терапии силденафилом, что связано с уменьшением выраженности инсулинорезистентности – фатального последствия любого ожирения, ключевого механизма эндотелиальной дисфункции и дефицита тестостерона и одновременно самой ранней (доклинической), а потому обратимой стадии СД2 [63]. Так, в одном из последних

рандомизированных контролируемых клинических исследований было показано, что терапия силденафилом в течение 3 месяцев у мужчин достоверно сопровождалась уменьшением глюкозо-стимулированной секреции инсулина, снижением уровня плазминогена и уменьшением соотношения «альбумин/креатинин» в моче по сравнению с группой плацебо. При этом данный позитивный метаболический эффект сохранялся в течение 3 месяцев после отмены силденафила [64].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В НЕВРОЛОГИИ

В настоящее время хорошо известно, что повышенная экспрессия ФДЭ5 в эндотелиальных клетках приводит к нарушению синтеза цГМФ и, как следствие, к дефициту ключевого модулятора сосудистого русла – оксида азота NO, который сопровождается резким повышением чувствительности сосудистой стенки к преимущественно вазоконстрикторным медиаторным влияниям, определяя быстрое развитие клеточной и органно-тканевой гипоксии и ишемии. Данный механизм работает как в эндотелии крупных магистральных сосудов, так и в эндотелии микроциркуляторного русла, который в большей степени склонен к вазоконстрикции. Также известно, что мельчайшие капилляры (*vasa nervorum*) обеспечивают дыхание и метаболизм клеток нейротелия, которые синтезируют до 90% эндогенного оксида азота NO, в отличие от эндотелиальных клеток, производящих оставшиеся 10% NO сосудов. Таким образом, гиперэкспрессия ФДЭ5 в первую очередь приводит к нарушению метаболизма нейротелия, играющего важнейшую роль в синтезе эндогенного оксида азота NO и крайне неустойчивого к любой, даже компенсированной гипоксии [65, 66]. В этой связи ингибирование активности ФДЭ5 в нейротелии может рассматриваться как эффективная опция профилактики и лечения его любых гипоксических повреждений, объединяемых под общим термином «нейропатия», поэтому логично, что ингибиторы ФДЭ5 тестировались и при данной патологии, прежде всего при диабетической нейропатии [67–69].

Wang L. et al. (2011) изучали влияние силденафила в дозах 2 и 10 мг/кг на морфометрические, двигательные и сенсорные параметры седалищного нерва у диабетических мышей линии BKS.Cg-m + / + Leprdb / J (db / db) и установили, что у мышей с лабораторной моделью СД2 в нервной ткани седалищного нерва экспрессия ФДЭ5 была значительно повышена, тогда как толщина миелиновых оболочек, объем основного белка миелина (МВР) и толщина подкожных нервных волокон были значительно уменьшены. [70]. Лечение силденафилом значительно улучшило неврологическую функцию, оцененную по моторным и сенсорным параметрам, одновременно с увеличением толщины миелиновых оболочек, объема основного белка миелина (МВР) и толщины подкожных нервных волокон. В этом же эксперименте было выявлено, что гипергликемия повышала экспрессию ФДЭ5 в Шванновских клетках и уменьшала пролиферацию, миграцию и экспрессию нейротрофического фактора

мозга (BDNF). Блокада ФДЭ5 силденафилом увеличивала концентрацию цГМФ в Шванновских клетках и полностью устраняла негативный эффект гипергликемии на них, способствуя улучшению их функционального состояния при диабетической периферической нейропатии [70]. Другие авторы показали, что введение силденафила диабетическим животным хоть и приводило к повышенной чувствительности к болевым раздражителям, но порог боли при этом достоверно повышался [71].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В НЕФРОЛОГИИ

Хронические болезни почек (ХБП) представляют собой существенную проблему здоровья во всем мире. Традиционное нефропротективное лечение ХБП нацелено на то, чтобы замедлить прогрессирование заболевания до конечной стадии (хронической почечной недостаточности, ХПН), требующей, как правило, хронического гемодиализа или трансплантации почек, и включает в себя ограничение пищевого белка, коррекцию метаболического ацидоза и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Тем не менее существующих стандартных фармакотерапевтических опций явно недостаточно для предотвращения прогрессирования ХБП у многих пациентов, что требует разработки новых фармакотерапевтических опций в отношении сохранения почечной функции [72]. Недавние исследования ингибиторов ФДЭ5 свидетельствуют о том, что эти препараты могут иметь дополнительные терапевтические эффекты, такие как кардиопротекция и защита мозгового кровообращения (церебропротекция) [72]. В последние годы стали накапливаться результаты исследований, показывающих целесообразность и эффективность дополнительного назначения ингибиторов ФДЭ5 для профилактики и лечения ряда нефрологических заболеваний, в частности ренальной гипертензии, а также острой почечной (ОПН) и хронической почечной недостаточности (ХПН), что отражает наличие у ингибиторов ФДЭ5 выраженных нефропротективных эффектов [72]. Недавно проведенные исследования фазы II клинических испытаний продемонстрировали, что экспериментальный ингибитор ФДЭ5 длительного действия PF-00489791 уменьшает частоту и выраженность альбуминурии у пациентов с диабетической нефропатией, отодвигая, таким образом, у них время развития ХПН [73]. Доклинические и экспериментальные исследования показывают, что ингибиторы ФДЭ5 оказывают защитный эффект при диабетической нефропатии, улучшая почечную гемодинамику и уменьшая периваскулярное воспаление. В экспериментальных работах показано, что назначение этих препаратов лабораторным животным предотвращало развитие гипертензии, связанной с диабетической нефропатией ($P < 0,001$), приводило к увеличению отношения «креатинин/альбумин» мочи ($P < 0,01$), повышало скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ($P < 0,001$), улучшало показатели сосудистой резистентности в почках ($P < 0,001$) и микроциркуляции почек. Более того, ингибиторы ФДЭ5 ослабляли увеличение уровня ряда биомаркеров нефропатии, а у обработанных

препаратами животных улучшалась перфузия кровеносных сосудов и уменьшалась гломерулярная утечка в нефронах, что указывало на сохранение целостности почечного эндотелия (нефроангиопротекция) [74]. Подобные нефропротективные эффекты ингибиторов ФДЭ5 выявлены и в клинических исследованиях, показавших важную роль и эффективность этих препаратов как в замедлении ухудшения почечных функций при ХБП, так и в лечении ЭД у пациентов с ХБП [75–77].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Клинико-экспериментальные исследования последних лет установили факт наличия выраженной экспрессии ФДЭ5 не только в эндотелии сосудов, но и в тканях мочеполовой и репродуктивной систем женщин. Так, на основе методов молекулярной биологии в биоптатах влажной стенки выявлена экспрессия ФДЭ5 у 81,3% женщин, экспрессия NO-синтазы II типа здесь же (NOS II) – в 100% случаев, а экспрессия ФДЭ5 в тканях уретры выявлена в 87,5% образцов [78]. Результаты этого и целого ряда других исследований послужили толчком для дальнейшего изучения возможности, эффективности и безопасности применения ингибиторов ФДЭ5 в комплексной терапии проблем женского здоровья (включая женские сексуальные дисфункции, урологические заболевания нижних мочевых путей, гинекологические заболевания, нарушения женской фертильности). Taskin M.I. et al. (2015) в экспериментах с самками крыс показали, что предварительное назначение силденафила уменьшает выраженность цисплатин-индуцированного гистологического повреждения ткани яичников у них, что позволяет рассматривать силденафил как эффективный метод для сохранения фертильности [79].

В ряде клинико-экспериментальных исследований также доказана позитивная роль назначения силденафила для улучшения маточно-плацентарного кровообращения при беременности и профилактики синдрома внутриутробной задержки роста плода, внутриутробной гипоплазии легких и легочной гипертензии плода, а также профилактики тератогенного действия на плод, связанного с воздействием некоторых лекарственных препаратов (в частности, вальпроевой кислоты), и снижения выраженности дистресс-синдрома новорожденных [80–86]. Наряду с этим, в клинических исследованиях продемонстрирована эффективность применения перорального силденафила (по 25 мг каждые 8 часов) в течение 6 недель для увеличения объема амниотической (околоплодной) жидкости у беременных женщин с идиопатическим олигогидроамнионом (маловодием) [87].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 100 женщин с одноплодными беременностями с преэклампсией между 24-й и 33-й неделями беременности были рандомизированы на две группы: одна группа получала перорально 50 мг силденафила цитрата каждые 8 часов, вторая группа – плацебо. Первичной точкой исследования являлась степень про-

лонгации беременности от момента рандомизации до родов. Вторичными точками исследования были изменения показателей резистентности маточных, пупочных и средних мозговых артерий с помощью доплеровских, а также фатальные и материнские осложнения и неблагоприятные неонатальные исходы [88]. Результаты исследования показали, что в группе беременных, получавших силденафил, продолжительность беременности была в среднем на 4 дня дольше (14,4 сут., 95%-ный доверительный интервал 12,5–16,6 сут. по сравнению с 10,4 сут., 95%-ный доверительный интервал 8,4–12,3 сут., $P = 0,008$), а показатели гемодинамики лучше по сравнению с группой плацебо. При этом не наблюдалось различий в перинатальной заболеваемости, смертности или неблагоприятных последствиях между пациентками обеих групп [88].

По данным одного из последних метаанализов, основанного на оценке результатов 22 экспериментальных (мыши, крысы кролики, овцы, морские свинки) и 2 клинических рандомизированных контролируемых исследований на людях, силденафил достоверно увеличивает рост плода и снижает артериальное давление у матери только во время беременности, осложненной преэклампсией, по сравнению со здоровой беременностью (1,10 [1,06–1,13] против 1,03 [0,99–1,06], $P = 0,006$), при которой данные эффекты силденафила статистически не достоверны. При этом данные эффекты силденафила были одинаковыми у разных видов экспериментальных животных и наиболее выраженными при пероральном и непрерывном введении. Наблюдалась положительная корреляционная связь между дозой силденафила и ростом плода до эквивалентной дозы для человека ≈ 450 мг/сут. Этот метаанализ подтверждает, что силденафил улучшает рост плода и регулирование артериального давления у матери во время беременности, осложненной преэклампсией [89].

При этом, по данным другого современного метаанализа, основанного на результатах 16 исследований ($n = 165$), опубликованных в Scopus, PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase и Google Scholar, в целом не наблюдается серьезных побочных эффектов со стороны матери или какого-либо возрастания частоты мертворождений, смертей новорожденных или врожденных аномалий, связанных с применением силденафила женщинами во время беременности [90].

Имеются также клинико-экспериментальные доказательства эффективности и безопасности применения силденафила при лечении репродуктивных нарушений у женщин (синдром «тонкого эндометрия»), воспалительных гинекологических заболеваний и их последствий [91–93], а также женских сексуальных дисфункций, в т. ч. медикаментозно-индуцированного генеза [94–95].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В АНДРОЛОГИЧЕСКОЙ РЕПРОДУКТОЛОГИИ

В настоящее время мужское бесплодие является актуальной медико-социальной и демографической проблемой, для эффективного решения которой применяется весь современный и доступный для клинической практи-

ки фармакотерапевтический потенциал. Следует отметить, что изначально силденафил, как и другие ингибиторы ФДЭ5, практически не тестировался с точки зрения репродуктивной безопасности, поскольку был предложен для лечения ЭД у мужчин, частота которой возрастает с возрастом, а проблема рождения детей для мужчин средней и особенно старшей возрастных групп еще 20–25 лет назад не являлась столь острой и необходимой, как сегодня. Однако в XXI в. сформировались новые тренды мужской репродуктологии, когда возрастной мужчина, страдающий ЭД, стремится достичь зачатия в браке с молодой супругой, а с другой стороны, на фоне растущей в мужской популяции коморбидности отмечается «феномен омоложения» как ЭД, так и мужского бесплодия, что предъявляет повышенные требования к сперматологической безопасности всех применяемых мужчиной в процессе достижения естественного зачатия лекарственных препаратов. Сегодня у 5–8% мужчин молодого и среднего возраста, проходящих лечение в клиниках ЭКО, единственной причиной бесплодия является ЭД, т. е. неспособность передать даже фертильную сперму своей половой партнерше, и для улучшения эректильной функции они вынуждены одновременно длительно применять ингибиторы ФДЭ5 [96]. В такой ситуации репродуктивная безопасность ингибиторов ФДЭ5 является важной клинической проблемой, исследованию которой посвящено большое количество работ в современной литературе [97–100].

Установлено, что активация ФДЭ5 обычно увеличивает сократимость семявыносящих путей у мужчин, при этом некоторые ингибиторы ФДЭ5 демонстрируют тенденцию к увеличению уровня циркулирующего тестостерона. Однократное применение ингибиторов ФДЭ5 до полового акта, по-видимому, оказывает минимальное влияние на качество эякулята [101]. Несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) у здоровых мужчин не обнаружили неблагоприятного воздействия длительного использования этих препаратов на качество эякулята. РКИ у бесплодных мужчин продемонстрировали умеренное улучшение качества эякулята на фоне приема ингибиторов ФДЭ5. Исследования на животных в эквивалентных дозах человека (HED) продемонстрировали аналогичные результаты, полученные у молодых мужчин, но в исследовании у стареющих самцов крыс было обнаружено прогрессирующее снижение качества сперматозоидов, сопровождающееся последовательной дегенерацией семенных канальцев. Таким образом, раздельное влияние каждого из применяющихся сегодня ингибиторов ФДЭ5 подлежит дополнительной сперматологической оценке в различных возрастных группах мужчин [101]. Согласно одному из новейших метаанализов по влиянию ингибиторов ФДЭ5 на сперматогенез, прием ингибиторов ФДЭ5 достоверно не определял объем эякулята и концентрацию сперматозоидов, однако общий процент подвижных сперматозоидов, процент общей прогрессивной подвижности и быстрой прогрессивной подвижности (категория А) после приема ингибиторов ФДЭ5 увеличивались [102]. Эти изменения наблюдались только у бесплодных муж-

чин, но не у мужчин с нормальной фертильностью. Процент морфологически нормальных сперматозоидов также увеличивался у бесплодных мужчин на фоне приема ингибиторов ФДЭ5. Ограниченные данные показали, что линейность, аномальные формы сперматозоидов, а также уровни репродуктивных гормонов (общий тестостерон, свободный тестостерон, лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)) не изменялись на фоне лечения ингибиторами ФДЭ5. На основании этих положений экспертами был сделан вывод, что пероральный прием ингибиторов ФДЭ5 может незначительно увеличить подвижность и количество нормальных сперматозоидов только у бесплодных мужчин [102]. По данным различных авторов, одним из наиболее высоких уровней сперматологической безопасности среди всех ингибиторов ФДЭ5 обладает именно силденафил, однако при этом не следует забывать о дозозависимом характере его влияния на сперматогенез: субтерапевтические дозы силденафила (25–50 мг/сут ежедневно) обладают высокой сперматологической безопасностью, улучшая параметры сперматогенеза, но более высокие дозы (100 мг/сут ежедневно) способны их обратимо ухудшать [103, 104].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В ОНКОЛОГИИ

В исследованиях последних лет выявлена повышенная по сравнению с нормальными клетками экспрессия ФДЭ5 в клетках многих злокачественных опухолей человека, включая аденокарциному толстого кишечника и мочевого пузыря, метастатический рак молочных желез, рак предстательной и поджелудочной желез, легких, а также рак крови (лейкемия) [105–111]. Поскольку цГМФ уменьшает рост клеток и индуцирует апоптоз, предполагается, что ФДЭ5, снижающая внутриклеточный уровень цГМФ, может участвовать во всех стадиях канцерогенеза (включая неангиогенез, пролиферацию, прогрессирование и метастазирование), при этом установлено, что активность данного фермента увеличивается пропорционально стадии опухолевого процесса [112]. Поэтому селективные ингибиторы ФДЭ5 могут потенциально рассматриваться как мощные противоопухолевые препараты с новым механизмом действия. В экспериментах показано, что силденафил индуцировал каспаз-зависимый апоптоз и антипролиферацию при В-клеточном хроническом лимфатическом лейкозе [113], а также ингибировал рост опухолевых клеток толстой кишки, экспрессирующих высокие уровни ФДЭ5 по сравнению со здоровыми колоноцитами [114]. Кроме того, ингибиторы ФДЭ5 избирательно индуцировали апоптоз в опухолевых клетках молочной железы путем ослабления в них транскрипции белков сигнального пути Wnt/ β -катенина, играющего важную роль в дифференцировке клеток и канцерогенезе, с минимальным воздействием на нормальные эпителиальные клетки молочной железы [115]. Недавнее исследование также показало, что силденафил активно взаимодействует с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в частности с ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом, и способен усиливать его противо-

опухолевый эффект, например, в отношении клеток глиомы человека [116]. Комбинация обоих лекарств увеличивала уровни аутофагии в раковых клетках путем инактивации сигнального внутриклеточного короткого пептида m-TOR и индукции стрессовых реакций эндоплазматического ретикулула не только в глиальных раковых клетках, но и клетках рака молочной железы [116]. В культурах клеток рака предстательной железы PC-3 и DU145 дополнительная обработка силденафилом потенцировала противоопухолевую эффективность доксорубина, одновременно снижая риск развития кардиомиопатии у этих пациентов [117]. Силденафил и доксорубин повышали экспрессию проапоптотических белков Bad и Bax и одновременно подавляли экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL в культурах раковых клеток предстательной железы. Кроме того, комбинированное лечение обоими препаратами приводило к дефосфорилированию белка Bad, что усиливало нарушения его гетеродимеризации с белком Bcl-xL и сопровождалось усилением доксорубин-индуцированного клеточного апоптоза. При этом силденафил, с одной стороны, усиливал доксорубин-индуцированный апоптоз раковых клеток предстательной железы благодаря усилению генерации в них активных форм кислорода (АФК), а с другой стороны, одновременно ослаблял индуцированную доксорубином генерацию активных форм кислорода (АФК) в здоровых клетках предстательной железы [117]. При этом противоопухолевое действие комбинации силденафила и доксорубина не только не приводило к увеличению кардиотоксичности, но и улучшало доксорубин-индуцированную сердечную дисфункцию. Предполагается, что потенциальная полезная роль ингибирования ФДЭ5 в целях повышения чувствительности раковых клеток к противоопухолевым химиопрепаратам может быть обусловлена активизацией NO-сигнализации в популяциях гипоксических раковых клеток [117]. Аналогичные результаты эффективного комбинированного применения силденафила и противоопухолевых химиопрепаратов (доксорубина, митомицина С, гемцитабина) выявлены в отношении рака яичников, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы и клеток саркомы [118]. Кроме того, было обнаружено, что силденафил активно взаимодействует с несколькими стандартными химиотерапевтическими средствами (винкристин, этопозид и цисплатин), аддитивно усиливая повреждения ДНК раковых клеток по NO-синтаз-зависимому механизму. Эти исследования показали, что силденафил усиливает химиотерапевтическую эффективность ряда противоопухолевых препаратов как на ядерном, так и митохондриальном уровне сигнальных путей в раковых клетках [119–120].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в широкую клиническую практику первого в истории ингибитора ФДЭ5 силденафила, позволяющего эффективно и безопасно управлять одним из ключевых модуляторов функции эндотелия – оксидом азота NO, за открытие которого группе американских ученых в 1998 г.

была вручена Нобелевская премия, стало поистине революционным прорывом в фармакотерапии ЭД, разделившим всю историю изучения и лечения данного заболевания на до- и постсилденафиловый периоды. С тех пор прошло 20 лет, однако фармакотерапевтические возможности силденафила по-прежнему остаются в центре внимания клиницистов и исследователей. Это говорит об универсальности данного препарата в коррекции эндотелиальной дисфункции как одного из ключевых патоморфологических таргетов возраст-ассоциированных заболеваний современного человека независимо от их нозологической и профильной принадлежности. Суммирован-

ные в данной статье результаты современных клинико-экспериментальных исследований по эффективности и безопасности клинического применения силденафила в кардиологии, эндокринологии, неврологии, нефрологии, акушерстве и гинекологии, андрологической репродуктологии и онкологии являются отражением ренессанса, или «второго клинического пришествия», силденафила, позволяющего эффективно и безопасно управлять здоровьем пациентов независимо от гендерных особенностей в рамках междисциплинарного подхода как одного из принципов современной эффективной профилактической и лечебной медицины.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hatzimouratidis K., Giuliano F., Moncada I., Muneer A., Salonia A., Verze P., et al. *Management of Male Sexual Dysfunction*. EAU Guideline, 2017.
- Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J., Gacci M., Gratzke C., Herrmann T.R.W., et al. *Management of Non-neurogenic Male LUTS*. EAU Guideline, 2017.
- Derry F., Hultling C., Seftel A.D., Sipski M.L. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urol.* 2002; 60(2 Suppl 2): 49–57.
- Vrentzos G.E., Paraskevas K.I., Mikhailidis D.P. Erectile dysfunction: a marker of early coronary heart disease. *Hellenic J Cardiol.* 2007; 48(4): 1851–191.
- Guay A.T. ED2: erectile dysfunction – endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36(2): 453–463. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.03.007.
- Ito M., Nishikawa M., Fujioka M., Miyahara M., Isaka N., Shiku H., et al. Characterization of the isoenzymes of cyclic nucleotide phosphodiesterase in human platelets and the effects of E4021. *Cell Signal.* 1996; 8: 575–581. DOI: 10.1016/S0898-6568(96)00112-X.
- Wallis R.M., Corbin J.D., Francis S.H., 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; 83: 3C–12C.
- Loughney K., Hill T.R., Florio V.A., Uher L., Rosman G.J., Wolda S.L., et al. Isolation and characterization of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Gene.* 1998; 216:139–147.
- Das A., Xi L., Kukreja R.C. Protein kinase G-dependent cardioprotective mechanism of phosphodiesterase-5 inhibition involves phosphorylation of ERK and GSK3beta. *J Biol Chem.* 2008; 283: 29572–29585. DOI: 10.1074/jbc.M801547200. Epub 2008 Aug 21.
- Senzaki H., Smith C.J., Juang G.J., Isoda T., Mayer S.P., Ohler A., et al. Cardiac phosphodiesterase 5 (cGMP-specific) modulates beta-adrenergic signaling in vivo and is down-regulated in heart failure. *FASEB J.* 2001; 15: 1718–1726. DOI: 10.1096/fj.00-0538com.
- Nagendran J., Archer S.L., Soliman D., Gurtu V., Moudgil R., Haromy A., et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation.* 2007; 116: 238–248. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655266.
- Pokreisz P., Vandenwijngaert S., Bito V., Van den Bergh A., Lenaerts I., Busch C., et al. Ventricular phosphodiesterase-5 expression is increased in patients with advanced heart failure and contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation.* 2009; 119:408–416. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.822072. Epub 2009 Jan 12.
- Takimoto E., Champion H.C., Li M., Belardi D., Ren S., Rodriguez E.R., et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med.* 2005; 11:214–222. DOI: 10.1038/nm1175.
- Vandeput F., Krall J., Ockaili R., Salloum F.N., Florio V., Corbin J.D., et al. cGMP-hydrolytic activity and its inhibition by sildenafil in normal and failing human and mouse myocardium. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 330: 884–891. DOI: 10.1124/jpet.109.154468.
- Lukowski R., Krieg T., Rybalkin S.D., Beavo J., Hofmann F. Turning on cGMP-dependent pathways to treat cardiac dysfunctions: boom, bust, and beyond. *Trends Pharmacol Sci.* 2014; 35: 404–413. DOI: 10.1016/j.tips.2014.05.003. Epub 2014 Jun 16.
- Lukowski R., Rybalkin S.D., Loga F., Leiss V., Beavo J.A., Hofmann F. Cardiac hypertrophy is not amplified by deletion of cGMP-dependent protein kinase I in cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 5646–5651. DOI: 10.1073/pnas.1001360107. Epub 2010 Mar 8.
- Ockaili R., Salloum F., Hawkins J., Kukreja R.C. Sildenafil (Viagra) induces powerful cardioprotective effect via opening of mitochondrial K(ATP) channels in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283: H1263–H1269. DOI: 10.1152/ajpheart.00324.2002.
- Salloum F.N., Takenoshita Y., Ockaili R.A., Daoud V.P., Chou E., Yoshida K., Kukreja R.C. Sildenafil and vardenafil but not nitroglycerin limit myocardial infarction through opening of mitochondrial K(ATP) channels when administered at reperfusion following ischemia in rabbits. *J Mol Cell Cardiol.* 2007; 42: 453–458. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2006.10.015.
- Bremer Y.A., Salloum F., Ockaili R., Chou E., Moskowitz W.B., Kukreja R.C. Sildenafil citrate (viagra) induces cardioprotective effects after ischemia/reperfusion injury in infant rabbits. *Pediatr Res.* 2005; 57: 22–27. DOI: 10.1186/s13054-014-0641-7.
- Wang X., Fisher P.W., Xi L., Kukreja R.C. Essential role of mitochondrial Ca²⁺-activated and ATP-sensitive K⁺ channels in sildenafil-induced late cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44: 105–113. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.10.006.
- Salloum F.N., Abbate A., Das A., Houser J.E., Mudrick C.A., Qureshi I.Z., et al. Sildenafil (Viagra) attenuates ischemic cardiomyopathy and improves left ventricular function in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294: H1398–H1406. DOI: 10.1152/ajpheart.91438.2007.
- Salloum F.N., Das A., Thomas C.S., Yin C., Kukreja R.C. Adenosine A(1) receptor mediates delayed cardioprotective effect of sildenafil in mouse. *J Mol Cell Cardiol.* 2007; 43: 545–551. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.08.014.
- Chau V.Q., Salloum F.N., Hoke N.N., Abbate A., Kukreja R.C. Mitigation of the progression of heart failure with sildenafil involves inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300: H2272–H2279. DOI: 10.1152/ajpheart.00654.2010. Epub 2011 Mar 11.
- Noma K., Oyama N., Liao J.K. Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006; 290:C661–C668. DOI: 10.1152/ajpcell.00459.2005.
- Zusman R.M. Cardiovascular data on sildenafil citrate. *Am J Cardiol.* 1999; 5(83): 1–2.
- Guazzi M., Tumminello G., Di Marco F., Guazzi M.D. Influences of Sildenafil on lung function and hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76: 371–378. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.06.003.
- Lewis G.D., Lachmann J., Camuso J., Lepore J.J., Shin J., Martinovic M.E., et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation.* 2007; 115: 59–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.626226.
- Muller-Ehmsen J., Whittaker P., Kloner R.A., Dow J.S., Sakoda T., Long T.I., et al. Survival and development of neonatal rat cardiomyocytes transplanted into adult myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34:107–116. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1491.
- Pagani F.D., Der Simonian H., Zawadzka A., Wetzel K., Edge A.S., Jacoby D.B., et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:879–888.
- Hoke N.N., Salloum F.N., Kass D.A., Das A., Kukreja R.C. Preconditioning by phosphodiesterase-5 inhibition improves therapeutic efficacy of adipose-derived stem cells following myocardial infarction in mice. *Stem Cells.* 2012; 30: 326–335. DOI: 10.1002/stem.789.
- Kukreja R.C. Sildenafil and cardioprotection. *Curr Pharm Des.* 2013;19(39):6842–6847.
- Handa P., Tateya S., Rizzo N.O., Cheng A.M., Morgan-Stevenson V., Han C.Y., et al. Reduced vascular nitric oxide-cGMP signaling contributes to adipose tissue inflammation during high-fat feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(12):2827–2835. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.236554. Epub 2011 Sep 8.
- Das A., Durrant D., Salloum F.N., Xi L., Kukreja R.C. PDE5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer. *Pharmacol Ther.* 2015;147:12–21. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.10.003. Epub 2014 Oct 31.

34. Takimoto E, Champion H.C., Li M., Belardi D., Ren S., Rodriguez E.R., et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2005; 11: 214–222. DOI: 10.1038/nm1175.
35. Kim K.H., Kim Y.J., Ohn J.H., Yang J., Lee S.E., Lee S.W., et al. Long-term effects of sildenafil in a rat model of chronic mitral regurgitation: benefits of ventricular remodeling and exercise capacity. *Circulation*. 2012; 125:1390–1401. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065300. Epub 2012 Feb 8.
36. Zhang M., Kass D.A. Phosphodiesterases and cardiac cGMP: evolving roles and controversies. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32: 360–365. DOI: 10.1016/j.tips.2011.02.019.
37. Igarashi A., Inoue S., Ishii T., Tsutani K., Watanabe H. Comparative Effectiveness of Oral Medications for Pulmonary Arterial Hypertension. *Int Heart J*. 2016; 57(4):466–472. DOI: 10.1536/ihj.15-459. Epub 2016 Jul 7.
38. Golden S.H., Robinson K.A., Saldanha I., Anton B., Ladenson P.W. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009; 94:1853–1878. DOI: 10.1210/jc.2008-2291.
39. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Johnson C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA*. 2002; 288: 1723–1727.
40. Geiss L.S., Pan L., Cadwell B. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003. *Am. J. Prev. Med*. 2006; 30: 371–377. DOI: 10.1016/j.amepre.2005.12.009.
41. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., Nelson D.E., Engelgau M.M., Vinicor F., et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990–1998. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1278–1283.
42. Schmidt M.I., Duncan B.B. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41(9):1120–1130. DOI: 10.1515/CCLM.2003.174.
43. Singh H., Venkatesan V. Treatment of «Diabetes»: Beyond Pharmacotherapy. *Curr Drug Targets*. 2018; 19(14):1672–1682. DOI: 10.2174/1389450119666180621093833.
44. Kouidrat Y., Pizzolo D., Cosco T., Thompson T., Carnaghi M., Bertoldo A., et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med*. 2017; 34(9):1185–1192. DOI: 10.1111/dme.13403. Epub 2017 Jul 18.
45. Corona G., Monami M., Rastrelli G., Aversa A., Sforza A., Lenzi A., et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl*. 2011; 34(6 Pt 1):528–540. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01117.x. Epub 2010 Oct 24.
46. Cai X., Tian Y., Wu T., Cao C.X., Li H., Wang K.J. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl*. 2014; 16(1):146–152. DOI: 10.4103/1008-682X.122346.
47. Aversa A., Vitale C., Volterrani M., Fabbri A., Spera G., Fini M., et al. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008; 25:37–44. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02298.x.
48. Kloner R.A., Comstock G., Levine L.A., Tiger S., Stecher V.J. Investigational noncardiovascular uses of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12:2297–2313. DOI: 10.1517/14656566.2011.600306. Epub 2011 Jul 21.
49. Desouza C., Parulkar A., Lumpkin D., Akers D., Fonseca V.A. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:1336–1339.
50. Stirban A., Laude D., Elghozi J.L., Sander D., Agelink M.W., Hilz M.J., et al. Acute effects of sildenafil on flow mediated dilatation and cardiovascular autonomic nerve function in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009; 25:136–143. DOI: 10.1002/dmrr.921.
51. Grover-Paez F., Villegas R.G., Guillen O.R. Sildenafil citrate diminishes microalbuminuria and the percentage of A1c in male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 78: 136–140. DOI: 10.1016/j.diabetes.2007.02.006.
52. Koka S., Aluri H.S., Xi L., Lesnfsky E.J., Kukreja R.C. Chronic inhibition of phosphodiesterase 5 with tadalafil attenuates mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic hearts: potential role of NO/SIRT1/PGC-1alpha signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 306: H1558–H1568. DOI: 10.1152/ajpheart.00865.2013. Epub 2014 Apr 11.
53. Behr-Roussel D., Oudot A., Compagnie S., Gorny D., Le Coz O., Bernabe J., et al. Impact of a long-term sildenafil treatment on pressor response in conscious rats with insulin resistance and hypertriglyceridemia. *Am J Hypertens*. 2008; 21(11):1258–1263. DOI: 10.1038/ajh.2008.273. Epub 2008 Sep 11.
54. Ayala J.E., Bracy D.P., Julien B.M., Rottman J.N., Fueger P.T., Wasserman D.H. Chronic treatment with sildenafil improves energy balance and insulin action in high fat-fed conscious mice. *Diabetes*. 2007; 56(4):1025–1033. DOI: 10.2337/db06-0883.
55. Giannetta E., Feola T., Gianfrilli D., Pofi R., Dall'Armi V., Badagliacca R., et al. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*. 2014; 12: 185. DOI: 10.1186/s12916-014-0185-3.
56. Giannetta E., Isidori A.M., Galea N., Carbone I., Mandosi E., Vizza C.D., et al. Chronic Inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging. *Circulation*. 2012; 125: 2323–2333. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063412. Epub 2012 Apr 11.
57. Lin Y.C., Leu S., Sun C.K., Yen C.H., Kao Y.H., Chang L.T., et al. Early combined treatment with sildenafil and adipose-derived mesenchymal stem cells preserves heart function in rat dilated cardiomyopathy. *J Transl Med*. 2010; 8: 88. DOI: 10.1186/1479-5876-8-88.
58. Saraiva K.L., Silva A.K., Wanderley M.I., De Araújo A.A., De Souza J.R., Peixoto C.A. Chronic treatment with sildenafil stimulates Leydig cell and testosterone secretion. *Int J Exp Pathol*. 2009; 90(4): 454–462. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2009.00660.x.
59. Mitschke M.M., Hoffmann L.S., Gnad T., Scholz D., Kruthoff K., Mayer P., et al. Increased cGMP promotes healthy expansion and browning of white adipose tissue. *FASEB J*. 2013; 27(4):1621–1630. DOI: 10.1096/fj.12-221580. Epub 2013 Jan 9.
60. Gorbachinsky I., Akpınar H., Assimos D.G. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. *Rev. Urol*. 2010; 12(4): 157–180. DOI: 0.3909/riu0487.
61. Yassin A.A., El-Sakka A.I., Saad F. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Androl*. 2008; 40: 259–264. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00851.x.
62. Soares M.A., Ezeamuzie O.C., Ham M.J., Duckworth A.M., Rabbani P.S., Saadeh P.B., et al. Targeted protection of donor graft vasculature using a phosphodiesterase inhibitor increases survival and predictability of autologous fat grafts. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 135(2):488–499. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000909.
63. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Силденафил – новые грани известных фармакотерапевтических опций при лечении эректильной дисфункции. *Hi+Med. Высокие технологии в медицине*. 2016; 10(47): 58–61. [Tuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. Sildenafil – new facets of well-known pharmacotherapeutic options in the treatment of erectile dysfunction. *Hi + Med. High technology in medicine*. 2016; 10 (47): 58–61.] (In Russ).
64. Ramirez C.E., Nian H., Yu C., Gamboa J.L., Luther J.M., Brown N.J., et al. Treatment with Sildenafil Improves Insulin Sensitivity in Prediabetes: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4533–4540. DOI: 10.1210/jc.2015-3415. Epub 2015 Nov 18.
65. Koppiker N. Use of cGMP PDE5 inhibitors in the treatment of neuropathy: a review of the patent literature. *IDrugs*. 2002; 5(5):448–453.
66. Hackett G. PDE5 inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(9):1123–1126. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01087.x
67. Jia L., Wang L., Chopp M., Zhang Y., Szalad A., Zhang Z.G. MicroRNA 146a locally mediates distal axonal growth of dorsal root ganglia neurons under high glucose and sildenafil conditions. *Neuroscience*. 2016; 329: 43–53. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.005. Epub 2016 May 7.
68. Hatzimouratidis K., Hatzichristou D. How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11): 545. DOI: 10.1007/s11892-014-0545-6.
69. La Vignera S., Condorelli R.A., Vicari E., Lotti F., Favilla V., Morgia G., et al. Seminal vesicles and diabetic neuropathy: ultrasound evaluation after prolonged treatment with a selective phosphodiesterase-5 inhibitor. *Androl*. 2013; 1(2): 245–250. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00025.x. Epub 2012 Nov 29.
70. Wang L., Chopp M., Szalad A., Liu Z., Bolz M., Alvarez F.M., et al. Phosphodiesterase-5 is a therapeutic target for peripheral neuropathy in diabetic mice. *Neuroscience*. 2011; 193: 399–410. DOI: 10.1016/j.neurosci.2011.07.039. Epub 2011 Jul 27.
71. Patil C.S., Singh V.P., Singh S., Kulkarni S.K. Modulatory effect of the PDE-5 inhibitor sildenafil in diabetic neuropathy. *Pharmacol*. 2004; 72: 190–195. DOI: 10.1159/000080104.
72. Afsar B., Ortiz A., Covic A., Gaipov A., Esen T., Goldsmith D., et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47(9):1521–1528. DOI: 10.1007/s11255-015-1071-4. Epub 2015 Aug 5.
73. Brown K.E., Dhaun N., Goddard J., Webb D.J. Potential therapeutic role of phosphodiesterase type 5 inhibition in hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension*. 2014;63(1):5–11. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01774. Epub 2013 Oct 7.
74. Pofi R., Fiore D., De Gaetano R., Panio G., Gianfrilli D., Pozza C., et al. Phosphodiesterase-5 inhibition preserves renal hemodynamics and function in mice with diabetic kidney disease by modulating miR-22 and BMP7. *Sci Rep*. 2017; 7: 44584. DOI: 10.1038/srep44584.
75. Shen K., Johnson D.W., Gobe G.C. The role of cGMP and its signaling pathways in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016; 311(4): F671–F681. DOI: 10.1152/ajprenal.00042.2016. Epub 2016 Jul 13.
76. Lasaponara F., Sedigh O., Pasquale G., Bosio A., Rolle L., Ceruti C., et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitor treatment for erectile dysfunction in patients with end-stage renal disease receiving dialysis or after renal transplantation. *J Sex Med*. 2013;10(11):2798–2814. DOI: 10.1111/jsm.12038. Epub 2013 Jan 24.
77. Vecchio M., Navaneethan S.D., Johnson D.W., Lucisano G., Graziano G., Querques M., et al.

- Treatment options for sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(6):985–995. DOI: 10.2215/CJN.09081209. Epub 2010 May 24.
78. Pace G, Palumbo P, Miconi G, Silvestri V, Cifone M.G., Vicentini C. PDE-5 and NOS II mRNA expression in menopausal women: a molecular biology study. *World J Urol.* 2011;29(2):243–248. DOI: 10.1007/s00345-010-0517-7. Epub 2010 Feb 23.
 79. Taskin M.I., Yay A., Adali E., Balcioglu E., Inceboz U. Protective effects of sildenafil citrate administration on cisplatin-induced ovarian damage in rats. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(4):272–277. DOI: 10.3109/09513590.2014.984679. Epub 2014 Dec 8.
 80. El-Sayed M.A., Saleh S.A., Maher M.A., Khidre A.M. Utero-placental perfusion Doppler indices in growth restricted fetuses: effect of sildenafil citrate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(8): 1045–1050. DOI: 10.1080/14767058.2017.1306509. Epub 2017 Mar 27.
 81. Oyston C., Stanley J.L., Oliver M.H., Bloomfield F.H., Baker P.N. Maternal Administration of Sildenafil Citrate Alters Fetal and Placental Growth and Fetal-Placental Vascular Resistance in the Growth-Restricted Ovine Fetus. *Hypertension.* 2016; 68(3):760–767. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07662. Epub 2016 Jul 18.
 82. Russo F.M., Toelen J., Eastwood M.P., Jimenez J., Miyague A.H., Vande Velde G., et al. Transplacental sildenafil rescues lung abnormalities in the rabbit model of diaphragmatic hernia. *Thorax.* 2016; 71(6): 517–525. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207949. Epub 2016 Mar 17.
 83. Tiboni G.M., Ponzano A. Prevention of valproic acid-induced neural tube defects by sildenafil citrate. *Reprod Toxicol.* 2015; 56: 175–179. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.03.004. Epub 2015 Mar 20.
 84. Dunn L., Flenady V., Kumar S. Reducing the risk of fetal distress with sildenafil study (RIDSTRESS): a double-blind randomised control trial. *J Transl Med.* 2016; 14: 15. DOI: 10.1186/s12967-016-0769-0.
 85. George E.M., Palei A.C., Dent E.A., Granger J.P. Sildenafil attenuates placental ischemia-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013; 305(4):R397–403. DOI: 10.1152/ajpregu.00216.2013. Epub 2013 Jun 19.
 86. Villanueva-García D., Mota-Rojas D., Hernández-González R., Sánchez-Aparicio P., Alonso-Spilsbury M., Trujillo-Ortega M.E., et al. A systematic review of experimental and clinical studies of sildenafil citrate for intrauterine growth restriction and pre-term labour. *J Obstet Gynaecol.* 2007; 27(3):255–259. DOI: 10.1080/01443610701194978.
 87. Maher M.A., Sayyed T.M., Elkhoully N. Sildenafil Citrate Therapy for Oligohydramnios: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(4): 615–620. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001928.
 88. Trapani A.J., Gonçalves L.F., Trapani T.F., Vieira S., Pires M., Pires M.M. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(2): 253–259. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001518.
 89. Pauw N.D., Terstappen F., Ganzevoort W., Joles J.A., Gremmels H., Lety A.T. Sildenafil During Pregnancy: A Preclinical Meta-Analysis on Fetal Growth and Maternal Blood Pressure. *Hypertension.* 2017; 70(5):998–1006. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09690. Epub 2017 Sep 11.
 90. Dunn L., Greer R., Flenady V., Kumar S. Sildenafil in Pregnancy: A Systematic Review of Maternal Tolerance and Obstetric and Perinatal Outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 41(2):81–88. DOI: 10.1159/000453062. Epub 2016 Dec 8.
 91. Biyiksiz P.C., Filiz S., Vural B. Is sildenafil citrate affect endometrial receptivity? An immunohistochemical study. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27(10):767–774. DOI: 10.3109/09513590.2010.540601. Epub 2010 Dec 29.
 92. Takasaki A., Tamura H., Miwa I., Taketani T., Shimamura K., Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril.* 2010; 93(6):1851–1858. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.062. Epub 2009 Feb 6.
 93. Zinger M., Liu J.H., Thomas M. A. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2006; 15(4):442–444. DOI: 10.1089/jwh.2006.15.442.
 94. Nurnberg H.G., Hensley P.L., Heiman J.R., Croft H.A., Debattista C., Paine S. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 300(4):395–404. DOI: 10.1001/jama.300.4.395.
 95. Gao L., Yang L., Qian S., Li T., Han P., Yuan J. Systematic review and meta-analysis of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of female sexual dysfunction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 133(2):139–145. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.08.015. Epub 2015 Dec 17.
 96. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Мужское бесплодие и эректильная дисфункция: влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на сперматогенез. *PMJ.* 2015; 11:626. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. Male infertility and erectile dysfunction: the effect of type 5 phosphodiesterase inhibitors on spermatogenesis. *RMJ.* 2015; 11: 626.] (In Russ).
 97. Aversa A., Mazzilli F., Rossi T., Delfino M., Isidori A.M., Fabbri A. Effects of sildenafil (Viagra) administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males. *Hum Reprod.* 2000; 15(1): 131–134.
 98. Purvis K., Muirhead G.J., Harness J.A. The effects of sildenafil on human sperm function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53(Suppl. 1): 53–60. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.00033.x
 99. Du Plessis S.S., de Jongh P.S., Franken D.R. Effect of acute in vivo sildenafil citrate and in vitro 8-bromo-cGMP treatments on semen parameters and sperm function. *Fertil Steril.* 2004; 81(4):1026–1033. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.054.
 100. Jannini E.A., Lombardo F., Salacone P. Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate. *Fertil Steril.* 2004; 81(3): 705–707.
 101. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Phosphodiesterase Inhibitors (PDE Inhibitors) and Male Reproduction. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1034: 29–38. DOI: 10.1007/978-3-319-69535-8_5.
 102. Tan P., Liu L., Wei S., Tang Z., Yang L., Wei Q. The Effect of Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors on Sperm Parameters: A Meta-analysis and Systematic Review. *Urol.* 2017; 105:54–61. DOI: 10.1016/j.urolgy.2017.02.032. Epub 2017 Mar 1.
 103. Dimitriadis F., Giannakis D., Pardalidis N., Zikopoulos K., Paraskevidis E., Giotitsas N., et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity. *Asian J Androl.* 2008;10(1):115–133. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2008.00373.x
 104. Mostafa T. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and sperm functions. *Int J Impot Res.* 2008;20(6): 530–536. DOI: 10.1038/ijir.2008.29. Epub 2008 Jul 3.
 105. Epstein P.M., Hachisu R. Cyclic nucleotide phosphodiesterase in normal and leukemic human lymphocytes and lymphoblasts. *Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res.* 1984; 16: 303–324.
 106. Joe A.K., Liu H., Xiao D., Soh J.W., Pinto J.T., Beer D.G., et al. Exisulind and CP248 induce growth inhibition and apoptosis in human esophageal adenocarcinoma and squamous carcinoma cells. *J Exp Ther Oncol.* 2003; 3: 83–94.
 107. Lim J.T., Piazza G.A., Pamukcu R., Thompson W.J., Weinstein I.B. Exisulind and related compounds inhibit expression and function of the androgen receptor in human prostate cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2003;9:4972–4982.
 108. Piazza G.A., Thompson W.J., Pamukcu R., Alila H.W., Whitehead C.M., Liu L., et al. Exisulind, a novel proapoptotic drug, inhibits rat urinary bladder tumorigenesis. *Cancer Res.* 2001; 61: 3961–3968.
 109. Singer A.L., Sherwin R.P., Dunn A.S., Appleman M.M. Cyclic nucleotide phosphodiesterases in neoplastic and nonneoplastic human mammary tissues. *Cancer Res.* 1976; 36: 60–66.
 110. Whitehead C.M., Earle K.A., Fetter J., Xu S., Hartman T., Chan D.C., et al. Exisulind-induced apoptosis in a non-small cell lung cancer orthotopic lung tumor model augments docetaxel treatment and contributes to increased survival. *Mol Cancer Ther.* 2003;2:479–488.
 111. Zhu B., Vemavarapu L., Thompson W.J., Strada S.J. Suppression of cyclic GMP-specific phosphodiesterase 5 promotes apoptosis and inhibits growth in HT29 cells. *J Cell Biochem.* 2005; 94: 336–350. DOI: 10.1002/jcb.20286.
 112. Karami-Tehrani F., Moeinifard M., Aghaei M., Atri M. Evaluation of PDE5 and PDE9 expression in benign and malignant breast tumors. *Arch Med Res.* 2012; 43:470–475. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.08.006. Epub 2012 Sep 7.
 113. Sarfati M., Mateo V., Baudet S., Rubio M., Fernandez C., Davi F., et al. Sildenafil and vardenafil, types 5 and 6 phosphodiesterase inhibitors, induce caspase-dependent apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood.* 2003; 101: 265–269. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0075.
 114. Li N., Xi Y., Tinsley H.N., Gurgin E., Gary B.D., Zhu B., et al. Sulindac selectively inhibits colon tumor cell growth by activating the cGMP/PKG pathway to suppress Wnt/beta-catenin signaling. *Mol Cancer Ther.* 2013; 12:1848–1859. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0048. Epub 2013 Jun 26.
 115. Tinsley H.N., Gary B.D., Keeton A.B., Lu W., Li Y., Piazza G.A. Inhibition of PDE5 by sulindac sulfide selectively induces apoptosis and attenuates oncogenic Wnt/beta-catenin-mediated transcription in human breast tumor cells. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4: 1275–1284. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0095. Epub 2011 Apr 19.
 116. Booth L., Roberts J.L., Cruickshanks N., Tavallai S., Webb T., Samuel P., et al. PDE5 inhibitors enhance Celecoxib killing in multiple tumor types. *J Cell Physiol.* 2015; 230(5): 1115–1127. DOI: 10.1002/jcp.24843.
 117. Das A., Durrant D., Mitchell C., Mayton E., Hoke N.N., Salloum F.N., et al. Sildenafil increases chemotherapeutic efficacy of doxorubicin in prostate cancer and ameliorates cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 18202–18207. DOI: 10.1073/pnas.1006965107. Epub 2010 Sep 30.
 118. Booth L., Roberts J.L., Cruickshanks N., Conley A., Durrant D.E., Das A., et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors enhance chemotherapy killing in gastrointestinal/genitourinary cancer cells. *Mol Pharmacol.* 2014; 85: 408–419. DOI: 10.1124/mol.113.090043. Epub 2013 Dec 18.
 119. Roberts J.L., Booth L., Conley A., Cruickshanks N., Malkin M., Kukreja R.C., et al. PDE5 inhibitors enhance the lethality of standard of care chemotherapy in pediatric CNS tumor cells. *Cancer Biol Ther.* 2014; 15: 758–767. DOI: 10.4161/cbt.28555. Epub 2014 Mar 20.
 120. El-Naa M.M., Othman M., Younes S. Sildenafil potentiates the antitumor activity of cisplatin by induction of apoptosis and inhibition of proliferation and angiogenesis. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10: 3661-3672. DOI: 10.2147/DDDT.S107490.