

Новые возможности клеточной и ударно-волновой терапии в восстановлении эректильной функции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию: обзор литературы

М.В. Епифанова^{1, 2}, А.А. Костин¹, Е.В. Гамеева^{1, 2}, А.А. Грицкевич^{1, 3}, С.А. Артеменко¹, А.А. Епифанов⁴

¹Российский университет дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Майя Владимировна Епифанова epifanova_maya@mail.ru

В 2021 г. в западных странах рак предстательной железы впервые занял 1-е место среди других онкологических заболеваний по числу выявленных новых случаев. Радикальная простатэктомия до сих пор является методом выбора в целях радикальной терапии рака предстательной железы. Важной нерешенной проблемой остается реабилитация данной популяции мужчин, так как у подавляющего числа пациентов в послеоперационном периоде развиваются сексуальная дисфункция и расстройства мочеиспускания, что значительно снижает качество жизни. Это обстоятельство обуславливает актуальность поиска и разработки новых подходов к восстановлению эректильной функции после радикальной простатэктомии. В данном обзоре литературы представлены результаты поиска публикаций в российских и международных базах данных по вопросам лечения эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии с помощью аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральной ударно-волновой терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, эректильная дисфункция, реабилитация, радикальная простатэктомия, аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, экстракорпоральная ударно-волновая терапия,

Для цитирования: Епифанова М.В., Костин А.А., Гамеева Е.В. и др. Новые возможности клеточной и ударно-волновой терапии в восстановлении эректильной функции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию: обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):41–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-41-48

New possibilities of cell and shock wave therapy in erectile function recovery in patients after radical prostatectomy: a review

M. V. Epifanova^{1, 2}, A. A. Kostin¹, E. V. Gameeva^{1, 2}, A. A. Gritskovich^{1, 3}, S. A. Artemenko¹, A. A. Epifanov⁴

¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation;

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 117198, Russian Federation;

³A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 117997, Russia;

⁴A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Maya Vladimirovna Epifanova epifanova_maya@mail.ru

For the first time in 2021, prostate cancer took 1st place among other oncological diseases in Western countries. Radical prostatectomy is still the method of choice among the prostate cancer radical therapy. An important unresolved problem

remains the rehabilitation, since the overwhelming number of patients in the postoperative period develop sexual dysfunction, urination disorders, which significantly reduces the quality of life. Thus, this condition actualizes the search and development of new approaches to the therapy of erectile function after radical prostatectomy. This literature review presents the results of a literary search of Russian and international databases on the erectile function recovery after radical prostatectomy using platelet rich plasma and extracorporeal shock wave therapy.

Keywords: prostate cancer, erectile dysfunction, rehabilitation, radical prostatectomy, platelet rich plasma, extracorporeal shock wave therapy

For citation: Epifanova M.V., Kostin A.A., Gameeva E.V. et al. New possibilities of cell and shock wave therapy in erectile function recovery in patients after radical prostatectomy: a review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2023;24(2):41–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-41-48

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых распространенных форм рака у мужчин. По данным 2020 г., РПЖ занял 3-е место среди всех выявленных в мире злокачественных образований у обоих полов. Число новых случаев РПЖ составило 1,4 млн (7,3 %), а число смертельных исходов от РПЖ — 375 304 (3,8 %). В мужской популяции РПЖ занимает 2-е место по числу выявленных случаев (14,1 %), уступая раку легких (14,3 %) [1]. По данным R.L. Siegel и соавт. (2021), среди новых случаев выявления онкологических заболеваний РПЖ занимает 1-е место (26 %), в то время как смертность среди мужчин составляет 11 % [2].

В Российской Федерации в 2020 г. РПЖ занимал 2-е место (14,9 %) среди других злокачественных новообразований. Впервые было выявлено 38 223 новых случая РПЖ, что составило 56,22 случая на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости в период с 2010 по 2020 г. составил 57,98 % при среднем темпе прироста за 2020 г. 4,4 %, а прирост показателя смертности — 28,15 % [3, 4].

Согласно европейским клиническим рекомендациям от 2022 г., в настоящее время активно развиваются методы диагностики и лечения РПЖ, что, безусловно, положительно сказывается на результатах проводимой терапии и меняет представление о РПЖ как смертельно опасном заболевании [5]. Однако доказано, что более чем в 70 % случаев при верифицированном онкологическом диагнозе у пациентов значимо ухудшается качество жизни. Что касается осложнений и исходов, ассоциированных с лечением РПЖ, то мужчин преимущественно беспокоят сексуальная дисфункция, а именно эректильная дисфункция (ЭД), изменение размера и формы полового члена (ПЧ), эякуляторная и оргазмическая дисфункции, изменения сексуального поведения и недержание мочи [6].

В последнее время все чаще возникает вопрос о возможности организации программ реабилитации данной когорты пациентов. Реабилитация должна включать восстановление психологического, физического и социального здоровья с обязательным учетом ограничений, связанных с самим заболеванием и его лечением [7]. Без внимания не остается и проблема

лечения нарушения эректильной функции у больных после терапии РПЖ [8]. Широкий спектр диагностических методов позволяет выявлять РПЖ на более ранних стадиях, а современные методы оперативного лечения и хирургический инструментарий — проводить оперативные вмешательства с сохранением капсулы железы, сосудисто-нервных пучков с парасимпатическими нервами тазового сплетения с 1 или 2 сторон при отсутствии противопоказаний. Невросберегающие техники улучшают показатели эректильной функции и удержания мочи в послеоперационном периоде, что позволяет повысить процент успешной реабилитации [9].

Если проанализировать крупные клинические исследования, эффективность невросберегающих техник при выполнении радикальной простатэктомии (РПЭ) составляет от 54,0 до 97,4 % в отношении сохранения эректильной функции при условии назначения эректогенных лекарственных средств, а именно ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) уже в раннем послеоперационном периоде [10–12]. В то же время неопровержимым остается тот факт, что при использовании невросберегающей техники РПЭ с 1 или 2 сторон у значительного числа мужчин развивается ЭД в течение последующих 18–24 мес [13]. За указанный период на тканевом уровне происходят такие процессы, как репарация и регенерация кавернозных нервов, артериальных и венозных сосудов, которые могут быть повреждены интраоперационно вследствие преимущественно механического (тракция, растяжение, сепарация тканей), электрического, термического воздействий. Как результат, параллельно инициации восстановления тканей в случае перерезки нервов возникают антеградное разрушение участка аксона, демиелинизация нервных волокон, называемая Валлеровой дегенерацией [14–16]. Разрушенные клетки нервной ткани фагоцитируются макрофагами (шванновскими клетками), макрофагами, вследствие чего активируются хемотаксис, асептическое воспаление. Описанный каскад реакций способен также распространиться на интактные нервные волокна [14–18]. Помимо Валлеровой дегенерации, имеет место нейропраксия кавернозного нерва. Расстройство проведения

импульса по нервным волокнам значимо отрицательно влияет на кровоснабжение ПЧ, а нарушение оксигенации кавернозной ткани приводит к апоптозу гладких мышц, фиброзу здоровой ткани [15, 16, 19].

Для коррекции наступившей ЭД помимо изменения образа жизни лечение начинают с назначения ингибиторов ФДЭ-5 (стартовая терапия). Однако, несмотря на относительно высокую эффективность (по некоторым данным — до 70 % и более) [15], есть пациенты, которые отказываются от применения ингибиторов ФДЭ-5 по причине их высокой стоимости, развития побочных эффектов (например, головная боль, приливы, сердцебиение) либо недостаточной эффективности [20]. Считается, что целесообразно назначать эректогенные лекарственные препараты настолько рано, насколько это возможно после проведения РПЭ.

Альтернативных методов немного, их эффективность не превышает таковую при приеме ингибиторов ФДЭ-5. Относительно простым и неинвазивным методом является применение вакуумной помпы, но пациентам не всегда удобно ее использовать. Кроме того, эффективность вакуум-терапии составляет до 52 % [21], а ее применение нередко связано с развитием осложнений. Также хорошую эффективность даже у пациентов, которым не выполнялась нервосберегающая РПЭ, показали интракавернозные инъекции алпростадилла или других синтетических аналогов естественного простагландина E_1 с папаверином и/или фенотламином, но их применение ограничено большим числом побочных эффектов (боль, гематомы, искривления полового члена и приапизм) и отсутствием готовых лекарственных форм [21].

Эффективным и радикальным методом лечения ЭД является протезирование полового члена [5]. Но этот метод является и наиболее инвазивным — существует вполне реальный риск повреждения или инфицирования протеза и окружающих тканей. Кроме того, результаты такого лечения не всегда устраивают мужчин, как и стоимость имплантата и операции [22].

Следует отметить, что вышеперечисленные рекомендованные методы терапии ЭД преимущественно являются симптоматическими и далеко не всегда способствуют восстановлению утраченной сексуальной функции у больных, перенесших РПЭ. Таким образом, остается актуальным поиск новых методов лечения ЭД после РПЭ.

Большое развитие получило направление технологий регенеративной медицины. Европейским обществом урологов в 2020 г. были признаны возможность и перспективность использования вазоактивных препаратов, трофических факторов роста, стволовых клеток, генной терапии [23–25]. Кроме того, активно внедряется в ежедневную практику врача-уролога метод экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ) [5, 26].

По результатам анализа международных баз данных научной литературы следует выделить ряд работ, которые послужили основанием для выдвижения гипотезы о том, что применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), и ЭУВТ способствует восстановлению эректильной функции у пациентов, перенесших одностороннюю или двустороннюю РПЭ.

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста

Аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (наиболее узнаваемый англоязычный термин — platelet rich plasma), называют плазму крови самого пациента (аутологичная), в которой содержание тромбоцитов выше, чем в периферической крови. В зависимости от принятого протокола приготовления клеточного продукта концентрация тромбоцитов превышает референсные значения в 3 и более раза. В ряде исследований установлено, что АОТ с концентрацией тромбоцитов 1 млн ЕД/мкл и более максимально эффективна [24, 27–29].

Терапевтическое действие АОТ обусловлено набором факторов роста, которые находятся в α -гранулах тромбоцитов. Наиболее значимыми факторами роста в отношении регенерации и репарации являются [24, 28, 29]:

- фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF);
- фактор роста эпидермиса (epidermal growth factor, EGF);
- инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor, IGF-1);
- тромбоцитарный фактор роста α - и β -типа (platelet-derived growth factor, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB);
- фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF);
- фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF);
- трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β , TGF- β).

Стоит также выделить ключевые механизмы действия АОТ при восстановлении эректильной функции после РПЭ [24, 28]:

- нейропротекция и предотвращение апоптоза нейронов;
- снижение атрофии нервов коллатеральных мышц;
- регуляция воспалительной реакции в микроокружении;
- улучшение проводимости по нейронам, увеличение количества нейромедиаторов;
- стимулирование регенерации сосудов;
- стимулирование регенерации аксонов;
- стимулирование продукции стволовых клеток;

- стимулировать образования гладкой мускулатуры.

Как отмечалось выше, после оперативного лечения происходят локальные дегенеративные изменения, связанные в том числе с асептическим воспалением [14–19]. АОТ регулирует воспалительную реакцию после травмы, влияет на активность агрегации макрофагов, фагоцитоза и презентацию антигена. Поскольку данный клеточный продукт значительно индуцирует метаболизм, он может быстрее купировать воспалительный процесс и инициировать пролиферацию и регенерацию тканей, в том числе и нервной [30, 31].

Кроме того, доказано, что АОТ участвует в процессе регуляции восстановления и непосредственно регенерации поврежденных периферических нервов, так как содержит тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB) и инсулиноподобный фактор роста 1, необходимые для пролиферации и миграции шванновских клеток [32]. Еще к одному механизму нейрорегенерации относят аутокринное повышение концентрации фактора роста нервов и глиального нейротрофического фактора роста, продуцируемых шванновскими клетками [33].

Не стоит забывать, что в периферическом нерве также содержится сосудистая система. Наличие ангиогенного фактора, а именно сосудистого фактора роста, в клеточном продукте дает возможность индуцировать пролиферацию и миграцию эндотелия сосудов, регенерацию периферических нервов и рост аксонов, а также обеспечивает протекторное действие, что снижает подверженность последних ишемии [34].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия

Другим методом, рассматриваемым для лечения ЭД после РПЭ, является ЭУВТ. Терапевтический эффект ЭУВТ обусловлен воздействием на целевые клетки и ткани посредством механического стимула любого генеза в зависимости от производителя и, следовательно, источника ударных волн. После чего клетка трансформирует механический сигнал в каскад биохимических реакций (механотрансдукция) [35].

Подобно АОТ, ЭУВТ регулирует следующие процессы, необходимые для восстановления эректильной функции после РПЭ:

- увеличение выработки оксида азота [35];
- образование новых сосудов путем продукции тканями сосудистого и фибробластного факторов роста [36];
- улучшение нейронной проводимости, защита и восстановление нервной ткани [37];
- увеличение экспрессии нейротрофина-3, нейротрофического фактора мозга, торможение процессов окислительного стресса [38, 39];
- на экспериментальной животной модели РПЭ ЭУВТ купирует атрофию и апоптоз гладкой мускулатуры

ПЧ [39], а также локально активизирует прогениторные клетки ПЧ, стимулирует стволовые клетки [40].

Безопасность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральной ударно-волновой терапии

Как и любой другой предлагаемый метод лечения, АОТ и ЭУВТ должны удовлетворять в первую очередь критериям безопасности, а также эффективности. Клеточная терапия является безопасной [41], в том числе и онкобезопасной — за более чем 20-летний период не зафиксировано ни одного случая развития онкологического заболевания по причине применения разрешенных клеточных продуктов. В частности, в ряде работ представлены данные о безопасном применении аутологичного жирового графта с АОТ у пациенток с раком молочной железы [42–48].

С. Eichler и соавт. (2020) [49] выполнили 163 женщинам органосохраняющие операции (breast-conserving therapy) или мастэктомии по поводу рака молочной железы. Интраоперационно выполнили инъекцию АОТ в сторожевые лимфатические узлы после их предварительной биопсии (100 % отрицательный результат биопсии). За 30-месячный период наблюдения данных, указывающих на рецидив, метастазирование рака молочной железы, не получено [49].

М.К. Naahr и соавт. (2016) [6] оценили безопасность и эффективность применения стромально-васкулярной фракции при однократном интракавернозном введении у 17 пациентов с ЭД после РПЭ (15 случаев стадии pT2c, 2 случая стадии pT3b, в 1 случае — 9 (4 + 5) баллов по шкале Глисона). Никаких сообщений о серьезных побочных явлениях и реакциях не было. Из 17 пациентов двое отметили кратковременное покраснение и припухлость ПЧ в местах инъекций стромально-васкулярной фракции, у одного зарегистрировано развитие гематомы мошонки и ПЧ, 2 пациента сообщили о боли в области живота и неприятных ощущениях в течение 2–6 дней после липосакции. В результате 8 из 17 мужчин восстановили эректильную функцию и смогли выполнять полноценный половой акт [6, 50].

Далее будут представлены работы, в которых оценивали применение АОТ и ЭУВТ при лечении ЭД после РПЭ.

Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, для реабилитации после радикальной простатэктомии

В работах X. Ding и соавт. (2009), С.С. Wu и соавт. (2012), Y.N. Wu и соавт. (2016), Y.N. Wu и соавт. (2022) в качестве моделирования нарушений эректильной функции после РПЭ использовали нервозрушающую

технику операции (билатеральное повреждение кавернозных нервов) в серии экспериментальных исследований [51–54]. X. Ding и соавт. (2009) [51] вводили АОТ непосредственно в месте повреждения нервов, а С.С. Wu и соавт. (2012) [52] и Y.N. Wu и соавт. (2016) [53] осуществляли инъекции клеточного препарата в кавернозные тела. При обобщении результатов 3 работ отмечено следующее: по сравнению с группой с индуцированным повреждением кавернозных нервов без терапии в результате применения АОТ значимо увеличивается интракавернозное давление, количество аксонов с миелинизацией; стимулируется пролиферация гладкой мускулатуры в кавернозной ткани; тормозятся процессы фиброза, апоптоза гладкой мускулатуры, а также демиелинизации в кавернозной ткани; повышается активность фермента нейрональной синтазы оксида азота [51–54].

В клинике Майо в США зарегистрировано клиническое исследование по оценке эффективности введения АОТ в сосудисто-нервные пучки во время нервосберегающей РПЭ. Согласно статусу на данный момент, набор пациентов завершен, само исследование активно. Результаты клинического исследования не опубликованы. Но исследователи еще раз подтверждают безопасность применения АОТ, в том числе интраоперационно [55].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия как метод реабилитации после радикальной простатэктомии

Проведен ряд клинических исследований, в которых доказан эффект ЭУВТ в отношении лечения ЭД, ассоциированной с РПЭ [8, 56–59].

Р.В. J. Ladegaard и соавт. (2021) выполняли процедуру ЭУВТ на ПЧ в течение 5 нед в режиме: 1 раз в неделю, 4000 ударов, энергия импульса — 0,15 мДж/мм², частота — 5 Гц, согласно протоколу (Storz Medical, Швейцария). По результатам исследования, на основании оценки с использованием Международного индекса эректильной функции 5 (МИЭФ-5) и шкалы твердости эрекции зафиксировано статистически значимое увеличение средних показателей к 4-й и 12-й неделям у пациентов с ЭД после нервосберегающей РПЭ ($n = 20$) по отношению к группе плацебо ($n = 18$) [8].

В другую работу T.S. Zewin и соавт. (2018) [58] были включены 152 мужчины после нервосберегающей радикальной цистпростатэктомии по поводу мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Показатели

восстановления эректильной функции через 9 мес составили 76,2; 79,1 и 60,5 % в группе с ЭУВТ ($n = 42$), применением ингибиторов ФДЭ-5 ($n = 43$) и в контрольной группе ($n = 43$) соответственно. Отмечено статистически значимое увеличение показателей МИЭФ-5 и шкалы твердости эрекции на всех временных точках у всех исследуемых групп ($p < 0,001$). Тем не менее не было никакой статистически значимой разницы между 3 группами в течение всего периода наблюдения. Однако на последнем визите (через 9 мес после операции) в группе, которая получала ЭУВТ, на 16 % больше пациентов, восстановили эректильную функцию по сравнению с контрольной группой. Хотя разница не является статистически значимой, она имеет клиническое значение, так как ЭУВТ более безопасна по сравнению с пероральной терапией ингибиторами ФДЭ-5 при реабилитации ПЧ после нервосберегающей радикальной цистпростатэктомии [58].

В другом исследовании 92 мужчины после нервосберегающей РПЭ были рандомно разделены на 2 группы поровну. Контрольная группа получала ингибиторы ФДЭ-5, экспериментальная группа — комбинацию ингибиторов ФДЭ-5 и ЭУВТ. По результатам исследования у всех пациентов наблюдалось некоторое восстановление эректильной функции по данным МИЭФ-5, при сравнении была отмечена значимая разница в группе с ЭУВТ (12 баллов против 10 баллов, $p = 0,006$) [59].

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что поиск новых методов лечения ЭД у пациентов, перенесших РПЭ, остается актуальным, и следует дополнять существующие протоколы новыми перспективными методами лечения.

На данный момент ведется клиническое исследование по оценке применения ЭУВТ в виде монотерапии и в комбинации с АОТ у пациентов, перенесших РПЭ по поводу локализованного РПЖ с односторонним и двусторонним нервосбережением. На предложенный способ лечения получен патент RU 2741204 С2 от 22.01.2021 [60]. Кроме того, инициировано экспериментальное исследование по оценке способности проникновения гиалуронидазы, коллагеназы в составе геля при воздействии ЭУВТ в ткани ПЧ при фиброзной трансформации, в том числе на модели повреждения кавернозных нервов, в рамках проекта № 033032-0-000.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654
3. Simone G. The epidemiology of prostate cancer. In: *Prostate Cancer*. Ed. by S.R.J. Bott, K.L. Ng. Australia, Brisbane: Exon Publications, 2021. 158 p.
4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiology” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022.
6. Haahr M.K., Jensen C.H., Toyserkani N.M. et al. Safety and potential effect of a single intracavernous injection of autologous adipose-derived regenerative cells in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy: an open-label phase I clinical trial. *EBioMedicine* 2016;5:204–10. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.01.024
7. Huri M., Akel B.S., Sahin S. Rehabilitation of patients with prostate cancer. In: *Prostate cancer – leading-edge diagnostic procedures and treatments*. Ed. by R. Mohan. London: IntechOpen, 2016. Pp. 227–248. DOI: 10.5772/63989
8. Ladegaard P.B.J., Mortensen J., Skov-Jepesen S.M., Lund L. Erectile dysfunction a prospective randomized placebo-controlled study evaluating the effect of low-intensity extracorporeal shockwave therapy (LI-ESWT) in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Sex Med* 2021;9(3):100338. DOI: 10.1016/j.esxm.2021.100338
9. Avulova S., Zhao Z., Lee D. et al. The effect of nerve sparing status on sexual and urinary function: 3-year results from the CEASAR study. *J Urol* 2018;199(5):1202–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.037
10. Ko Y.H., Coelho R.F., Sivaraman A. et al. Retrograde versus antegrade nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy: which is better for achieving early functional recovery? *Eur Urol* 2013;63(1):169–77. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.051
11. Alemozaffar M., Duclos A., Hevelone N.D. et al. Technical refinement and learning curve for attenuating neurapraxia during robotic-assisted radical prostatectomy to improve sexual function. *Eur Urol* 2012;61(6):1222–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.053
12. Шпот Е.В., Чиненов Д.В., Чернов Я.Н. и др. Сравнительные результаты нервосберегающей робот-ассистированной простатэктомии. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(3):44–8. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-44-48. Shpot E.V., Chinenov D.V., Chernov Y.N. et al. Comparative results of nerve-sparing robotic-assisted prostatectomy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(3):44–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-44-48
13. Emanu J.C., Avildsen I.K., Nelson C.J. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016;10(1):102–7. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000195
14. Coleman M. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(11):889–98. DOI: 10.1038/nrn1788
15. Whalen M. Preventing erectile dysfunction after radical prostatectomy: nerve-sparing techniques, penile rehabilitation, and novel regenerative therapies. In: *Prostatectomy*. Ed. by T. Genadiev. London: IntechOpen, 2019. Pp. 129–174.
16. Bratu O., Oprea I., Marcu D. et al. Erectile dysfunction post-radical prostatectomy – a challenge for both patient and physician. *J Med Life* 2017;10(1):13–18. PMID: 28255370.
17. Wang L., Sanford M.T., Xin Z. et al. Role of Schwann cells in the regeneration of penile and peripheral nerves. *Asian J Androl* 2015;17(5):776–82. DOI: 10.4103/1008-682X.154306
18. Lagoda G., Sezen S.F., Burnett A.L. FK506 and rapamycin neuroprotect erection and involve different immunophilins in a rat model of cavernous nerve injury. *J Sex Med* 2009;6(7):1914–23. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01293.x
19. Leungwattanakij S., Bivalacqua T.J., Usta M.F. et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl* 2003;24(2):239–45. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02668.x
20. Cui Y., Liu X., Shi L., Gao Z. Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in treating erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Andrologia* 2016;48(1):20–8. DOI: 10.1111/and.12405
21. Hamilton Z., Mirza M. Post-prostatectomy erectile dysfunction: contemporary approaches from a US perspective. *Res Rep Urol* 2014;6:35–41. DOI: 10.2147/RRU.S39560
22. Hebert K.J., Kohler T.S. Glans ischemia following inflatable penile prosthesis surgery. *Transl Androl Urol* 2020;9(2):824–7. DOI: 10.21037/tau.2020.01.04
23. Lokeshwar S.D., Patel P., Shah S.M., Ramasamy R. A systematic review of human trials using stem cell therapy for erectile dysfunction. *Sex Med Rev* 2020;8(1):122–30. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.08.003
24. Epifanova M.V., Gvasalia B.R., Durashov M.A., Artemenko S.A. Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: myth or reality? *Sex Med Rev* 2020;8(1):106–13. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.02.002
25. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, 2021.
26. Yao H., Wang X., Liu H. et al. Systematic review and meta-analysis of 16 randomized controlled trials of clinical outcomes of low-intensity extracorporeal shock wave therapy in treating erectile dysfunction. *Am J Mens Health* 2022;16(2):15579883221087532. DOI: 10.1177/15579883221087532
27. Епифанова М.В. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 167 с. Epifanova M.V. The use of autoplasm enriched with platelet growth factors in the treatment of erectile dysfunction. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2016. 167 p. (In Russ.).
28. Епифанова М.В. Применение технологий регенеративной медицины при сексуальной дисфункции и нарушении фертильности у мужчин. Дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2022. 400 с. Epifanova M.V. The use of regenerative medicine technologies for sexual dysfunction and fertility disorders in men. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2022. 400 p. (In Russ.).
29. Lee J.W., Kwon O.H., Kim T.K. et al. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg* 2013;40(5):530–5. DOI: 10.5999/aps.2013.40.5.530
30. Nishio H., Saita Y., Kobayashi Y. et al. Platelet-rich plasma promotes recruitment of macrophages in the process of tendon healing. *Regen Ther* 2020;14:262–70. DOI: 10.1016/j.reth.2020.03.009
31. Wang Z., Mudalal M., Sun Y. et al. The effects of leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF) on suppression of the expressions of the pro-inflammatory cytokines, and proliferation of Schwann cell, and neurotrophic factors. *Sci Rep* 2020;10(1):2421. DOI: 10.1038/s41598-020-59319-2

32. Pereira C.T., Paxton Z.J., Li A.I. Involvement of PDGF-BB and IGF-1 in activation of human Schwann cells by platelet-rich plasma. *Plast Reconstr Surg* 2020;146(6):825e–7e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000007406
33. Zheng C., Zhu Q., Liu X. et al. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells *in vitro*. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;10(5):428–36. DOI: 10.1002/term.1756
34. Pelletier J., Roudier E., Abraham P. et al. VEGF-A promotes both pro-angiogenic and neurotrophic capacities for nerve recovery after compressive neuropathy in rats. *Mol Neurobiol* 2015;51(1):240–51. DOI: 10.1007/s12035-014-8754-1
35. Hatanaka K., Ito K., Shindo T. et al. Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shock wave therapy: roles of mechanotransduction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;311(3):C378–85. DOI: 10.1152/ajpcell.00152.2016
36. Pan M.M., Raees A., Kovac J.R. Low-intensity extracorporeal shock wave as a novel treatment for erectile dysfunction. *Am J Mens Health* 2016;10(2):146–8. DOI: 10.1177/1557988315574511
37. Yahata K., Kanno H., Ozawa H. et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for promotion of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis and improvement of locomotor and sensory functions after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 2016;25(6):745–5. DOI: 10.3171/2016.4.SPINE15923
38. Jeong H.C., Bae W.J., Zhu G.Q. et al. Synergistic effects of extracorporeal shockwave therapy and modified Ojayeonjonghwan on erectile dysfunction in an animal model of diabetes. *Investig Clin Urol* 2019;60(4):285–94. DOI: 10.4111/icu.2019.60.4.285
39. Jeon S.H., Shrestha K.R., Kim R.Y. et al. Combination therapy using human adipose-derived stem cells on the cavernous nerve and low-energy shockwaves on the corpus cavernosum in a rat model of post-prostatectomy erectile dysfunction. *Urology* 2016;88:226.e1–9. DOI: 10.1016/j.urology.2015.10.021
40. Lin G., Reed-Maldonado A.B., Wang B. et al. *In situ* activation of penile progenitor cells with low-intensity extracorporeal shockwave therapy. *J Sex Med* 2017;14(4):493–501. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.02.004
41. Patel A.N., Selzman C.H., Kumpati G.S. et al. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *J Cardiothorac Surg* 2016;11(1):62. DOI: 10.1186/s13019-016-0452-9
42. Gentile P., Di Pasquali C., Bocchini I. et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. *Surg Innov* 2013;20(4):370–6. DOI: 10.1177/1553350612458544
43. Spartalis E.D., Tomos P., Dimitroulis D., Kouraklis G. Platelet-rich plasma in surgical oncology. *Surg Innov* 2014;21(4):441. DOI: 10.1177/1553350613520516
44. Spartalis E.D., Tomos P., Konofaos P. et al. Breast reconstruction with autologous fat graft; does platelet-rich plasma affect patient's survival? *Int J Clin Exp Med* 2014;7(1):329–30. PMID: 24482728.
45. Guo X., Wu Y., Hathaway H.J., Hartley R.S. Microenvironmental control of the breast cancer cell cycle. *Anat Rec (Hoboken)* 2012;295(4):553–62. DOI: 10.1002/ar.22417
46. Levva S., Kotoula V., Kostopoulos I. et al. Prognostic evaluation of epidermal growth factor receptor (EGFR) genotype and phenotype parameters in triple-negative breast cancers. *Cancer Genomics Proteomics* 2017;14(3):181–95. DOI: 10.21873/cgp.20030
47. Spartalis E., Tsilimigras D.I., Charalampoudis P. et al. The “Yin and Yang” of platelet-rich plasma in breast reconstruction after mastectomy or lumpectomy for breast cancer. *Anticancer Res* 2017;37(12):6557–62. DOI: 10.1016/j.gene.2019.04.025
48. Luzo A.C.M., Fávoro WJ, Seabra AB, Durán N. What is the potential use of platelet-rich-plasma (PRP) in cancer treatment? A mini review. *Heliyon* 2020;6(3):e03660. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03660
49. Eichler C., Baucks C., Üner J. et al. Platelet-rich plasma (PRP) in breast cancer patients: an application analysis of 163 sentinel lymph node biopsies. *Biomed Res Int* 2020;2020:3432987. DOI: 10.1155/2020/3432987
50. Haahr M.K., Harken C., Toyserkani N.M. et al. A 12-month follow-up after a single intracavernous injection of autologous adipose-derived regenerative cells in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy: an open-label phase I clinical trial. *Urology* 2018;121:203.e6–203.e13. DOI: 10.1016/j.urology.2018.06.018
51. Ding X.G., Li S.W., Zheng X.M. et al. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian J Androl* 2009;11(2):215–21. DOI: 10.1038/aja.2008.37
52. Wu C.C., Wu Y.N., Ho H.O. et al. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. *J Sex Med* 2012;9(11):2838–48. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02881.x
53. Wu Y.N., Wu C.C., Sheu M.T. et al. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;10(10):E294–E304. DOI: 10.1002/term.1806
54. Wu Y.N., Liao C.H., Chen K.C., Chiang H.S. Dual effect of chitosan activated platelet rich plasma (cPRP) improved erectile function after cavernous nerve injury. *J Formos Med Assoc* 2022;121(1 Pt 1):14–24. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.01.019
55. Gettman M. A Study evaluating intraoperative application of platelet-rich plasma to the neurovascular bundles during nerve-sparing radical prostatectomy: initial technical description and prospective early postoperative outcomes analysis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02957149>
56. Porst H. Review of the current status of low intensity extracorporeal shockwave therapy (Li-ESWT) in erectile dysfunction (ED), Peyronie's disease (PD), and sexual rehabilitation after radical prostatectomy with special focus on technical aspects of the different marketed ESWT devices including personal experiences in 350 patients. *Sex Med Rev* 2021;9(1):93–122. DOI: 10.1016/j.jsxmr.2020.01.006
57. Frey A., Sønksen J., Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scand J Urol* 2016;50(2):123–7. DOI: 10.3109/21681805.2015.1100675
58. Zewin T.S., El-Assmy A., Harraz A.M. et al. Efficacy and safety of low-intensity shock wave therapy in penile rehabilitation post nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2018;50(11):2007–14. DOI: 10.1007/s11255-018-1987-6
59. Baccaglioni W., Pazeto C.L., Corrêa Barros E.A. et al. The role of the low-intensity extracorporeal shockwave therapy on penile rehabilitation after radical prostatectomy: a randomized clinical trial. *J Sex Med* 2020;17(4):688–94. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.12.024
60. Епифанова М.В., Каприн А.Д., Костин А.А. и др. Способ лечения эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию или брахитерапию. Патент на изобретение RU 2 741 204 C2, 22.01.2021. Бюлл. № 16 от 04.06.2020.
Epifanova M.V., Kaprin A.D., Kostin A.A. et al. Method of treating erectile dysfunction in patients suffering radical prostatectomy or brachytherapy. Patent for invention RU 2 741 204 C2, 22.01.2021. Bull. No.16 dated 04.06.2022. (In Russ.).



Вклад авторов

М.В. Епифанова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи;

А.А. Костин, Е.В. Гамеева, А.А. Грицкевич: научное редактирование текста статьи, научное консультирование;

С.А. Артеменко: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.А. Епифанов: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Epifanova: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

A.A. Kostin, E.V. Gameeva, A.A. Gritskevich: scientific editing of the article, scientific consulting;

S.A. Artemenko: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

A.A. Epifanov: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Епифанова / M.V. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

А.А. Костин / A.A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Е.В. Гамеева / E.V. Gameeva: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>

А.А. Грицкевич / A.A. Gritskevich: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>

С.А. Артеменко / S.A. Artemenko: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>

А.А. Епифанов / A.A. Epifanov: <https://orcid.org/0000-0003-4111-6037>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта № 033032-0-000.

Funding. The work has been supported by project No. 033032-0-000.