

Байтман Татьяна Павловна, e-mail: bit.t@mail.ru.

Современные и будущие стратегии лечения эректильной дисфункции после нервосберегающей роботизированной радикальной простатэктомии: обзор литературы

А.А. Грицкевич^{1, 2}, Т.П. Байтман^{1, 2}, А.Ю. Борукаев¹, А.А. Костин², Р.В. Ищенко³, Д.А. Филимонов³, К.О. Голубицкий³, А.Э. Глебова³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России), 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН), 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака Министерства здравоохранения Российской Федерации (ИНВХ им. В.К. Гусака Минздрава России), 283045, Донецкая Народная Республика, г.о. Донецкий, Донецк, пр-кт Ленинский, 47

Аннотация

Эректильная дисфункция (ЭД) является одним из наиболее часто развивающихся и значимо снижающих качество жизни осложнений радикальной простатэктомии (РПЭ). По данным ряда исследований, ЭД диагностируется у 60–75% пациентов после РПЭ. Применение нервосберегающей (НС) техники операции снизило частоту нарушений эрекции после РПЭ, однако полностью не решило данную проблему. Кроме того,

сохранить сосудисто-нервные пучки не всегда представляется возможным по соображениям онкологической радикальности. Все вышеперечисленные факторы делают вопрос восстановления эректильной функции одним из приоритетных направлений медицинской реабилитации пациентов после радикального оперативного вмешательства по поводу рака предстательной железы (РПЖ). Разработка новых стратегий лечения ЭД после НС РПЭ, направленных на поддержание эндотелиальной функции в кавернозных артериях до завершения ремиелинизации и восстановления поврежденных кавернозных нервов, является актуальным и активно развивающимся направлением современной андрологии.

Ключевые слова: рак предстательной железы; эректильная дисфункция; нервосберегающая простатэктомия; эндотелиальная дисфункция.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-75-00139, <https://rscf.ru/project/24-75-00139/>

Для цитирования: Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Борукаев А.Ю., Костин А.А., Ищенко Р.В., Филимонов Д.А., Голубицкий К.О., Глебова А.Э. Современные и будущие стратегии лечения эректильной дисфункции после нервосберегающей роботизированной радикальной простатэктомии: обзор литературы. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2667>

Current and future strategies for managing erectile dysfunction following nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy

Alexander A. Gritskevich^{1,2}, Tatiana P. Baitman^{1,2}, Andemirkan U. Borukaev¹, Andrey A. Kostin², Roman V. Ishchenko³, Dmitry A. Philimonov³, Kirill O. Golubitski³, Albina E. Glebova³

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery,
27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Peoples Friendship University of Russia,

6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

³ Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, 47, Leninsky Ave., 283045, Donetsk urban district, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

Abstract

Erectile dysfunction (ED) is one of the most frequently developing and significantly reducing quality of life complications of radical prostatectomy (RPE). According to the number of studies, ED is diagnosed in 60-75% of patients after the RPE. The use of nerve-sparing surgical techniques has reduced the incidence of ED after RPE, but has not completely solved this problem. In addition, it is not always possible to preserve the vascular-nerve bundles for the reason of oncological radicalism. All of the above factors make the issue of restoring erectile function one of the priority areas of medical rehabilitation of patients after the radical surgery for prostate cancer (PC). The development of new strategies for the treatment of ED after NS RP, aimed at maintaining endothelial function in the cavernous arteries until the completion of remyelination and restoration of damaged cavernous nerves, is a relevant and actively developing area of modern andrology.

Keywords: prostate cancer; erectile dysfunction; nerve-sparing prostatectomy; signaling pathways; endothelial dysfunction.

Funding: the study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 24-75-00139, <https://rscf.ru/project/24-75-00139/>

For citation: Gritskevich A.A., Baitman T.P., Borukaev A.U., Kostin A.A., Ishchenko R.V., Philimonov D.A., Golubitski K.O., Glebova A.E. Current and future strategies for managing erectile dysfunction following nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2667>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является второй по значимости причиной смерти среди мужчин во всем мире [1]. В 2022 г. в мире было зарегистрировано около 1 466 680 новых случаев заболевания [1]. В среднем РПЖ диагностируется у одного из восьми мужчин в течение жизни. Это заболевание более характерно для пожилых, однако в последние годы отмечается «омоложение» этой группы пациентов. Более того, современные методы диагностики и программы скрининга значительно способствуют раннему выявлению: у более 90% пациентов диагностируется локализованный РПЖ, что позволяет подобрать наиболее щадящие методы лечения и сохранить эректильную функцию [2].

Выбор метода лечения зависит от группы риска, наличия сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительности жизни, предполагаемого риска поражения регионарных лимфатических узлов, объема предстательной железы и наличия симптомов [3, 4]. Радикальная простатэктомия (РПЭ) является стандартным и основным методом лечения локализованного РПЖ. Она показана пациентам, отнесенным к группе очень низкого, низкого и промежуточного риска, с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, а также к группам высокого и очень высокого риска при наличии симптомов или ожидаемой продолжительности жизни более 5 лет [3, 4].

Первое описание сосудисто-нервных пучков, окружающих простату и иннервирующих половой член, в аспекте щадящего хирургического лечения с возможностью снизить риск эректильной дисфункции (ЭД) появилось в конце XX в. и стало прорывом, позволившим повысить качество жизни пациентов с РПЖ низкого риска прогрессирования [5, 6]. Прогресс в понимании хирургической анатомии простаты и окружающих ее структур позволил хирургам определить рациональную стратегию лечения, основанную на балансе онкологической радикальности и органосбережения. Максимальное структурное сохранение сосудисто-нервных пучков приемлемо для пациентов с локализованным РПЖ, тогда как в случае его большей распространенности

следует предпочесть радикальную операцию [3, 4]. Внедрение нервосберегающих методов привело к улучшению показателей послеоперационного восстановления эректильной функции, достаточной для полового акта, без ущерба для онкологических результатов [7].

Как бы то ни было, нервосберегающая простатэктомия сопряжена с большими техническими сложностями, нежели стандартная радикальная операция, и при этом не всегда позволяет сохранить удовлетворительную половую функцию [8]. По данным разных авторов, частота развития ЭД после нервосберегающих операций варьирует от 20 до 80% [9].

Роботические технологии предоставили хирургам повышенную точность движений, оптимальный обзор и полный диапазон движений на 360 градусов. Роботизированная радикальная простатэктомия (РПЭ) связана с минимальной кровопотерей, меньшей интенсивностью болевого синдрома в послеоперационном периоде, более коротким пребыванием в больнице, быстрой реабилитацией и более высоким качеством жизни. Детальная визуализация простаты с окружающими ее структурами позволяет хирургу точнее оценить распространенность онкологического процесса и сохранить сосудисто-нервные пучки. Однако по-прежнему сложно полностью предотвратить нейропраксию, возникающую как из-за прямого, так и непрямого повреждения сосудисто-нервных пучков во время операции [10]. По данным Mandel и соавт., у пациентов, перенесших нейропраксию, уровень восстановления эректильной функции не превышает 50% через 3 мес. после нервосберегающей роботизированной радикальной простатэктомии (НС РПЭ). Этой группе пациентов может потребоваться более 24 мес. для восстановления эректильной функции [11]. J. Noldus и соавт. сообщают о том, что 50% пациентов после НС РПЭ не нуждаются в дополнительных процедурах для обеспечения полового акта [12]. Исследование, проведенное Р.А. Carvalho и соавт., характеризовалось схожими результатами: около 50% пациентов с удовлетворительной эректильной функцией в первый месяц после операции с последующим ростом этого показателя до 86,7% в течение года [13]. А. Haese и

соавт. сообщили о 86,3% пациентов (наблюдение включало 10 790 мужчин) с восстановленной эрекцией через 12 мес. после НС РПЭ [14]. Таким образом, частота восстановления эректильной функции после НС РПЭ составляет 66-88% в клинических центрах с большим объемом наблюдений. Несмотря на многообещающие результаты, значимая доля пациентов нуждается в дополнительном лечении для восстановления эректильной функции после НС РПЭ [14-16].

В настоящее время нет единого мнения о наиболее эффективном протоколе пенильной реабилитации и оптимальном времени для вмешательств, позволяющих достичь наилучших результатов. В данном обзоре освещены молекулярные механизмы, лежащие в основе ЭД после НС РПЭ.

Цель данного обзора: обобщить текущие и будущие стратегии восстановления эректильной функции после НС РПЭ. Представленные результаты имеют особое значение для дальнейших исследований по разработке оптимального протокола пенильной реабилитации для улучшения эректильной функции после НС РПЭ.

Методология исследования

Для достижения цели обзора был проведен поиск и анализ литературных обзоров и оригинальных статей, опубликованных в период с 2020 по 2025 гг., представленных в базах данных PubMed, Cochrane Library и eLibrary. В обзор также включено несколько работ, опубликованных раньше 2020 г., поскольку в них содержится ценная информация, соответствующая анализируемой тематике. Поиск проводился с использованием следующих ключевых слов: рак предстательной железы (prostate cancer), эректильная дисфункция (erectile dysfunction), нервосберегающая простатэктомия (nerve-sparing prostatectomy), сигнальные пути (signaling pathways), эндотелиальная дисфункция (endothelial dysfunction). Всего проанализировано 109 источников.

Молекулярные механизмы эрекции

В физиологических условиях сексуальная стимуляция кавернозного нерва обеспечивает высвобождение оксида азота (NO), что стимулирует увеличение притока насыщенной кислородом крови к эректильной ткани за счет расслабления артериальных и артериолярных гладкомышечных волокон. Классический механизм наступления эрекции полового члена – активация пути NO/цГМФ. Под действием нейротипической синтазы оксида азота (neuronal nitric oxide synthase, nNO-синтаза) и эндотелиальной синтазы оксида азота (endothelial nitric oxide synthase, eNO-синтаза) в неадренергических нехолинергических нервах и эндотелиальных клетках из L-аргинина синтезируется NO. Последний поступает в гладкомышечные клетки кавернозных тел, активирует гуанилатциклазу (ГЦ), которая превращает гуанозинтрифосфат (ГТФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Последняя активирует цГМФ-зависимые протеинкиназы, которые влияют на ионные каналы и снижают концентрацию ионов Ca²⁺ в цитоплазме гладкомышечных клеток, что в конечном итоге приводит к их расслаблению и наступлению эрекции [17, 18]. Схожим механизмом действия обладают некоторые пептиды, такие как VIP и простагландины, вызывающие расслабление (R-PGs), активирующие аденилатциклазу (АС), тем самым повышая уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который, в свою очередь, воздействует на протеинкиназу А (РКА), что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток [18] (рис. 1).

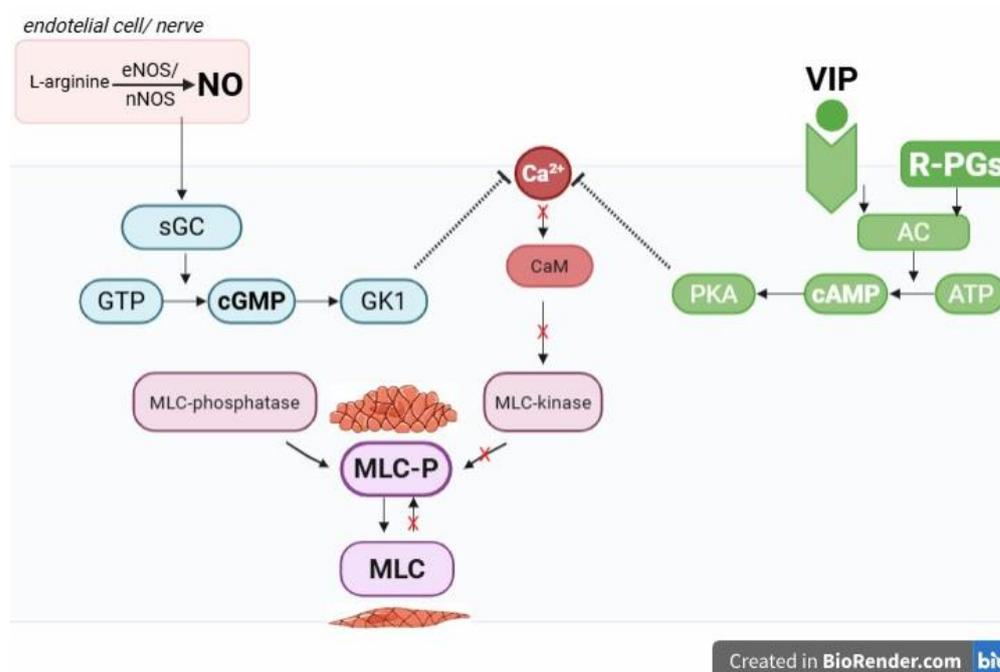


Рисунок 1. Сигнальные пути, обеспечивающие расслабление гладкомышечных клеток полового члена: NO/цГМФ и VIP/R-PGs/цАМФ

Существует и ряд механизмов, способствующих детумесценции эрегированного полового члена. Кавернозные тела имеют богатую симпатическую адренергическую иннервацию, способствующую сокращению гладких мышц посредством тонического высвобождения норадреналина. Норадреналин вызывает сокращение гладких мышц кавернозных тел и сужение артериальных сосудов, что приводит к уменьшению артериального притока и, соответственно, коллапсу лакунарных пространств, декомпрессии субтуникальных венул и венозному оттоку от кавернозных тел [18, 19].

Основным нейротрансмиттером симпатических волокон является норадреналин. Он связывается с α -адренорецепторами гладких мышц, что запускает инозитолтрифосфатный сигнальный путь. Связывание норадреналина с рецептором через каскад реакций запускает фосфолипазу C, под действием которого происходит гидролиз липида мембраны фосфатидинозитол-4,5-бисфосфата (ФИФ2) с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата (ИФ₃). ИФ₃ связывается со специфическими центрами Ca²⁺-канала мембраны эндоплазматического ретикулума и клеточной мембраны, что приводит к

повышению уровня Ca^{2+} посредством его высвобождения из внутриклеточных хранилищ (саркоплазматического ретикулума) и его поступления из внеклеточной среды (открытие мембранных кальциевых каналов L-типа [18, 19].

Ионы Ca^{2+} связываются с белком кальмодулином, который функционирует как внутриклеточный рецептор Ca , с образованием комплекса кальций-кальмодулин, активирующий киназу регулярных легких цепей миозина (РЛЦМ). Будучи активной, киназа РЛЦМ фосфорилирует легкие цепи миозина, что позволяет молекулам миозина образовывать поперечные мостики и связываться с актиновыми филаментами, что способствует мышечному сокращению и вазоконстрикции [18, 19] (рис. 2).

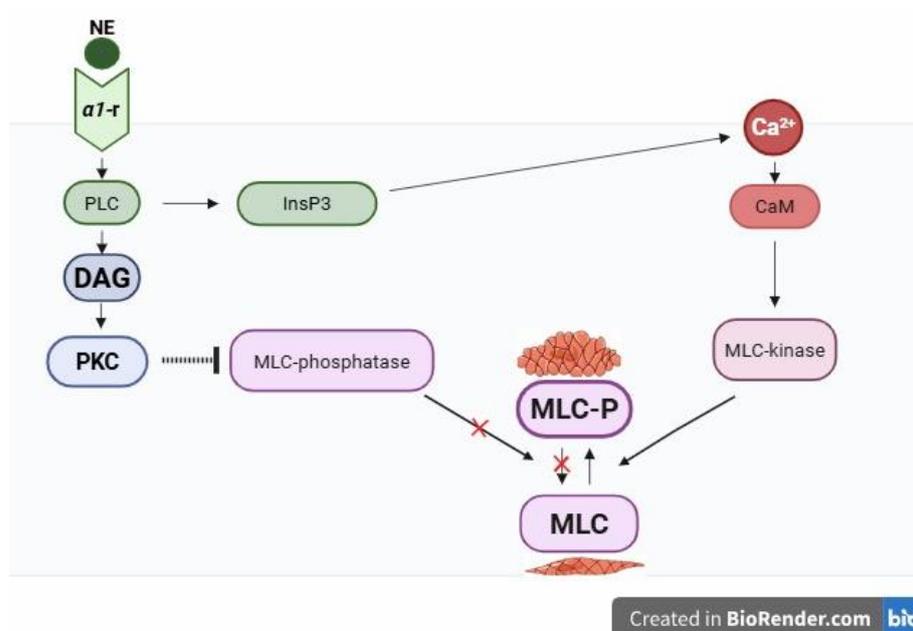


Рисунок 2. Сигнальный путь, обеспечивающий сокращение гладкомышечных клеток полового члена: PLC/ IP3/ DAG (инозитолтрифосфатный сигнальный путь)

Активация симпатических нервов в условиях блокады α -адренорецепторов также имеет антиэректильный эффект, что позволяет предположить наличие нейротрансмиттеров, помимо норадреналина. Так в симпатических волокнах, с особенно высокой плотностью вокруг спиралевидных артерий, содержится нейропептид Y (NPY). Рецепторы NPY

связаны с белками G_i , и их активация в первую очередь приводит к уменьшению образования цАМФ [20].

Эндотелиальные клетки синтезируют и локально метаболизируют вазоконстрикторные факторы эндотелин-1, простагландин-F2a и ангиотензин II, которые участвуют в поддержании полового члена в расслабленном состоянии путем стимуляции соответствующих рецепторов и сокращения гладких мышц, связанных с белком G, расположенных на кавернозных гладкомышечных клетках. Система RhoA/Rho-киназы также играет важную роль в поддержании тонуса гладкой мускулатуры кавернозных тел и детумесценции полового члена [18].

RhoA представляет собой небольшой белок, который является классическим активатором Rho-киназы (RhoK). Он экспрессируется в кавернозных гладких мышцах в 17 раз больше, чем в сосудистой гладкой мускулатуре. Связывание ГТФ приводит к активации RhoA и транслокации его к наружной мембране клетки, где RhoA встречает RhoK и активирует ее. RhoK ингибирует фосфатазу РЛЦМ путем фосфорилирования ее регуляторной субъединицы МУРТ1 и таким образом РЛЦМ остаются фосфорилированными, и сокращение гладких мышц сохраняется при неизменном уровне ионов Ca^{2+} [18] (рис. 3).

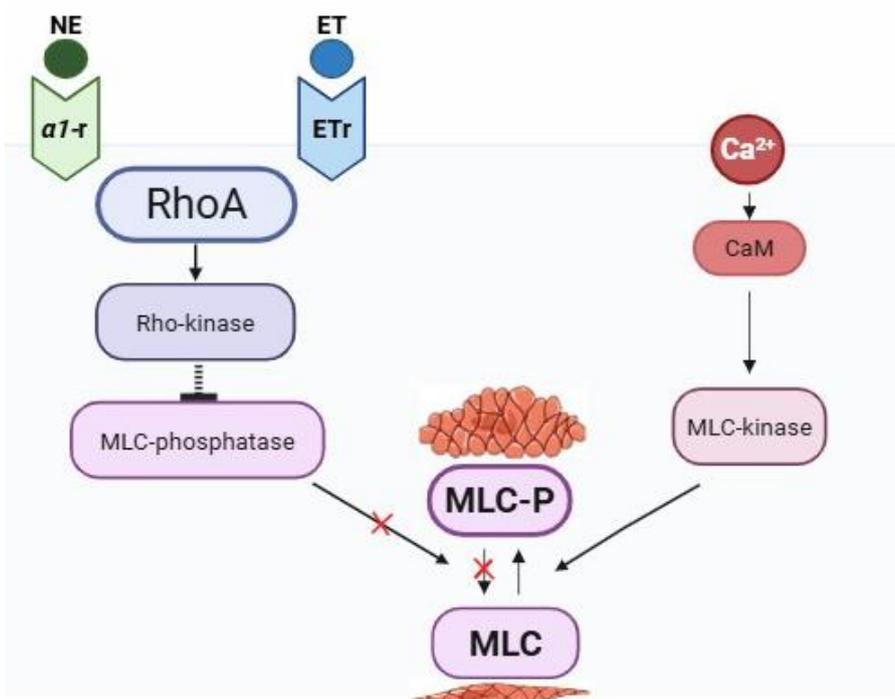


Рисунок 3. Сигнальный путь, обеспечивающий сокращение гладкомышечных клеток полового члена: система RhoA/Rho-киназы

Механизмы эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии

Нейрогенная ЭД

Ведущим патогенетическим механизмом развития ЭД после РПЭ считается интраоперационное повреждение сосудисто-нервных пучков вследствие механической травмы при мобилизации простаты, воздействия на них термических факторов при использовании коагуляции, а также развитие местных послеоперационных воспалительных изменений [17]. Н. Seddon предложена классификация степени тяжести повреждения нервов: нейропраксия, аксонотмезис и нейротмезис [21].

Нейропраксия является самым легким типом повреждения нерва. Это временное нарушение проводимости без потери целостности аксонов и периневрия, при котором практически не возникает валлеровской дегенерации. При таком типе повреждения дефект нервного волокна может быть ремиелинизирован и репарирован шванновскими клетками, и проводимость нерва вскоре будет восстановлена. В отсутствии миелиновой оболочки нервные

волокна не способны проводить потенциал действия, несмотря на непрерывность аксонов. При сохранении целостности аксонов способность к проведению нервных импульсов восстанавливается в течение различного времени, в зависимости от степени тяжести демиелинизации: от нескольких часов до месяцев [21].

Аксонотмезис («tmesis» означает «разрезать») – потеря непрерывности аксонов без нарушения структуры фасцикулярных элементов соединительной ткани. При аксонотмезисе отмечается повреждение аксона и его миелиновой оболочки при частичном или полном сохранении целостности поддерживающего соединительнотканного каркаса (эндоневрия, периневрия и эпиневирия), и происходит валлерова дегенерация на сегменте, дистальном по отношению к месту повреждения. Обычно наблюдается при раздавливании нерва [21].

Нейротмезис – наиболее тяжелый тип повреждения, сопровождающийся нарушением целостности нервного волокна и тяжелой дезорганизацией соединительнотканного каркаса ствола нерва. Данный тип повреждения приводит к стойким нарушениям функций нерва. При нейротмезисе соединительнотканный каркас сильно деформируется или даже утрачивается. Прогноз для спонтанного восстановления эректильной функции без хирургического вмешательства крайне неблагоприятный [21].

Повреждение кавернозного нерва приводит к снижению плотности nNOS и снижению продукции NO, вызывая тканевую гипоксию, что приводит к развитию структурных изменений в ткани полового члена [17].

Вазогенная ЭД

Патологический механизм, лежащий в основе вазогенной ЭД, включает ряд факторов: эндотелиальная дисфункция, изменения гладких мышц, автономная дисрегуляция, эндокринные и метаболические дефекты [17].

Основной механизм, лежащий в основе эндотелиальной дисфункции, включает снижение образования и биодоступности NO, сопровождающееся одновременным повышением уровня супероксидных ионов и выработкой

активных вазоконстрикторов. Таким образом, эндотелиальная дисфункция проявляется как дисбаланс между медиаторами, имеющими решающее значение для оптимального функционирования всех эндотелий-зависимых процессов в нормальных условиях. Одновременно наблюдаются нарушения в продукции, взаимодействии и распаде эндотелиальных вазоактивных факторов, а также аномальная сосудистая реактивность и изменения в структуре и росте кровеносных сосудов. Эндотелиальная дисфункция приводит к снижению синтеза антифибротических соединений (простагландина E1 (PGE-1), циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)) и повышению активности фиброгенных факторов (трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF β -1), эндотелина-1 (ET-1)) [17, 22, 23].

Апоптоз и фиброз гладкомышечных клеток в ткани кавернозных тел также клинически значимы для ЭД после РПЭ и постепенно приводят к нарушению веноокклюзионного механизма эрекции. Доказано, что апоптоз уже 15% гладкой мускулатуры значим для нарушения веноокклюзионного механизма эрекции [24]. При сравнении данных дооперационного, раннего послеоперационного (< 2 мес.) и позднего послеоперационного (> 12 мес.) периодов в кавернозной ткани отмечено снижение доли эластических волокон и гладкомышечных клеток, и значительное повышение содержания коллагеновых волокон [24].

Восстановление эректильной функции: подходы к преабилитации и реабилитации

Нейропраксия приводит к снижению поступления кислорода в ткани полового члена, что впоследствии может привести к апоптозу и фиброзу гладкомышечных клеток. Кроме того, нейропраксия способствует прогрессирующему фиброзу пещеристых тел и дегенерации гладких мышц после РП. Повышенная оксигенация в пещеристых телах может помочь смягчить окислительный стресс, гипоксию и фиброз в гладких мышцах.

Длительно действующие ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5-И) активируют путь оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата, что может усилить оксигенацию в пещеристых телах при регулярном использовании. Использование ФДЭ5-И в настоящее время считается наиболее эффективным методом лечения пенильной реабилитации после НС РПЭ. Регулярный прием ФДЭ5-И показал значительную эффективность и хорошую переносимость с минимальными серьезными побочными эффектами [11].

Т.И. Noh и соавт. провели двойное слепое проспективное пилотное исследование с участием в общей сложности 41 пациента, перенесших НС РПЭ. Они были случайным образом распределены на 2 группы: группу преабиляции ($n = 20$), в которой прием тадалафила начинали за 2 нед. до НС РПЭ, и группу реабилитации ($n = 21$), начинавшую терапию тадалафилом через 4 недели после НС РПЭ. При этом баллы по шкале МИЭФ-5 через год после операции были значительно выше у пациентов первой группы ($15,6 \pm 2,1$ против $12,8 \pm 3,5$; $p < 0,001$) [11].

Систематический обзор 22 исследований, включающих в общей сложности 2711 пациентов, продемонстрировал более высокую скорость восстановления эректильной функции в группе предварительной реабилитации по сравнению с контрольной группой (56 против 24%; $p = 0,007$) [25]. Аналогичные результаты были получены Н.Д. Goh и соавт., что свидетельствует о преимуществах терапии ФДЭ5-И у пациентов с ЭД после НС РПЭ [26]. Эффективность лечения ФДЭ5-И зависит от степени сохранности сосудисто-нервных пучков. Эректильная функция восстановилась у 75% пациентов, перенесших двустороннюю нервосберегающую операцию и получавших лечение ФДЭ5-И [26].

Таким образом, предварительную пенильную реабилитацию с использованием терапии ФДЭ5-И можно рассматривать как перспективную стратегию лечения, позволяющую оптимизировать послеоперационное восстановление эректильной функции.

Терапия аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами (АОТ)

За последние несколько десятилетий интерес к регенеративным свойствам тромбоцитов значительно возрос в различных сферах медицины во всем мире и с каждым годом расширяются области их применения. АОТ является концентрированным источником факторов роста и цитокинов. Ее высокие регенераторные эффекты обусловлены наличием в альфа-гранулах тромбоцитов высокоактивных биологических соединений, таких как факторы роста тромбоцитов (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β 1 и TGF- β 2), эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) и др. [27].

На моделях с двусторонним повреждением кавернозного нерва интракавернозная инъекция богатой тромбоцитами плазмы привела к улучшению эректильной функции, способствовала регенерации кавернозного нерва и предотвращала структурные изменения в кавернозном теле за счет противовоспалительного, репаративного, нейропротекторного и нейротрофического эффектов [28].

В 2019 г. E. Roulios и соавт. проведено проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором приняло участие 60 сексуально активных пациентов с ЭД легкой и средней степени тяжести. Пациенты случайным образом были распределены на две группы: пациентам основной группы ($n = 30$) выполнялись интракавернозные инъекции 10 мл АОТ, контрольной группе ($n = 30$) вводилось плацебо. Эффект оценивался через 1, 3 и 6 мес. после завершения протокола лечения по шкале МИЭФ-5 и дневникам профиля сексуальных контактов (SEP). Через 6 мес. минимально клиническая значимая разница была достигнута у 20 пациентов (69%) пациентов в группе АОТ по сравнению с 7 (27%) в группе плацебо [29].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия

Низкоинтенсивная ударно-волновая терапия (НИ УВТ) основана на доставке к поврежденным тканям энергии акустической волны, которая стимулирует репаративные процессы в них. Именно поэтому данный метод был предложен для лечения пациентов с ЭД после РПЭ [30].

Применение НИ УВТ совместно с ФДЭ5-И оказалось эффективным и безопасным у этой категории пациентов, а достигнутый лечебный эффект сохраняется длительное время после завершения курса лечения [31].

В настоящее время отсутствуют исчерпывающие данные об использовании низкоинтенсивной экстракорпоральной ударно-волновой терапии (НИ УВТ) для пенильной реабилитации после РПЭ. Текущие протоколы НИ УВТ не стандартизированы, а существующие исследования обычно включают небольшое количество участников с короткими периодами наблюдения. Необходимы дальнейшие исследования для установления оптимальных протоколов НИ УВТ. В идеале будущие исследования должны включать более длительные периоды наблюдения для точной оценки клинической значимости НИ УВТ в лечении ЭД после НС РПЭ. Кроме того, эффективность НИ УВТ после лучевой терапии остается неясной [32].

Комбинированная терапия АОТ+НИ УВТ

С 2016 по 2020 гг. проведено проспективное, открытое, плацебо неконтролируемое исследование, в котором приняли участие 100 пациентов. Все они были разделены на три группы. Пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа ($n = 20$) получала ЭУВТ на половой член и мышцы, участвующие в акте эрекции, 2 сеанса в неделю на протяжении 6 нед.; 2-я группа ($n = 40$) получала ЭУВТ и инъекции АОТ в половой член и мышцы, участвующие в эрекции, 2 раза в неделю на протяжении 6 нед.; 3 группа ($n = 40$) получала ЭУВТ и инъекции АОТ, активированной 10% раствором CaCl_2 , в половой член и мышцы, участвующие в акте эрекции, 2 раза в неделю на протяжении 6 нед. В исследовании продемонстрирована высокая

эффективность терапии АОТ, подтвержденная улучшением показателей МИЭФ-5, SEP и фармакодуплерографии сосудов полового члена [33].

Биорегуляторные пептиды

В настоящий момент отсутствуют исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности применения регуляторных пептидов для профилактики развития ЭД при травматическом повреждении кавернозных нервов. Основоположниками пептидной терапии являются отечественные ученые В.Х. Хавинсон и В.Г. Морозов. В 1983 г. в журнале «Успехи современной биологии» появилась их статья «Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цитомединов». Исследователи выявили, что в клетках образуются низкомолекулярные вещества пептидной природы, осуществляющие перенос между клетками определенной информации, представленной с помощью последовательности аминокислот и конформационных модификаций, благодаря чему регулируется пролиферация, дифференциация и межклеточные взаимодействия. Эти вещества были выделены из разных тканей и названы пептидными биорегуляторами, или цитомединами [33].

Цитомедины относятся к медиаторному звену системы биорегуляции и участвуют в механизме межгенных взаимодействий на уровне популяций специализированных клеток, способны оказывать нормализующее влияние на ткани того органа, из которого они выделены, а также заменять или дополнять биологически активные соединения, секретируемые данной морфологической структурой. Надо учитывать, что, аналогично другим пептидным регуляторам, цитомедины проникают внутрь клетки, взаимодействуют с геномом и регулируют его функциональную активность [34].

В исследованиях на лабораторных животных было доказано, что регуляторные пептиды улучшают показатели липидного спектра крови, включая нормализацию коэффициента атерогенности за счет повышения содержания ЛПВП и снижения содержания других фракций холестерина,

предупреждает тромбоз и развитие атеросклероза, снижает артериальное давление (способность препарата подавлять активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), способствует рассасыванию воспалительного инфильтрата и повышению регенерации тканей [35].

В исследовании в условиях *in vitro* на клеточных линиях эндотелиоцитов человека и мыши доказали, что регуляторные пептиды стимулируют миграцию эндотелиоцитов, увеличивает активность клеток в формировании новых сосудистых структур, обладают выраженным антиапоптотическим и протективным эффектами. Кроме того, регуляторные пептиды характеризуются регенеративной активностью, позволяют нормализовать клеточный цикл и снижают долю клеток в фазе покоя на фоне действия цитотоксических факторов [36].

Биорегуляторные пептиды сосудистой стенки воздействуют на ключевые моменты патогенеза ЭД после РПЭ: восстановление функции эндотелия, предотвращение апоптоза гладкой мускулатуры и фиброза кавернозной ткани, что делает их одним из перспективных методов пенильной реабилитации.

Нейротрансмиттеры и нейропептиды

Несколько нейротрансмиттеров и нейропептидов, способствующих эрекции полового члена, были идентифицированы в различных областях мозга. Несмотря на то, что существуют препараты, которые усиливают активность этих нейротрансмиттеров и нейропептидов, лишь немногие из них эффективно вызывают эрекцию полового члена при системном введении. В настоящее время в доклинических исследованиях доказана эффективность в лечении ЭД для следующих препаратов, воздействующих на центральную нервную систему: агонист рецепторов D2 апоморфин, антагонисты α_2 -адренорецепторов йохимбин и делеквамин, ингибитор обратного захвата серотинина тразодон, агонист рецепторов α -меланоцит-стимулирующего гормона (α -МСГ) меланотан II (MT-II) и его карбоксилатное производное бремеланотид (PT-141) [18, 37, 38].

Несмотря на успех доклинических исследований, апоморфин, йохимбин, делеквамин и тразодон, не продемонстрировали эффекта, значимо превышающего эффект плацебо, в клинических испытаниях [18, 37-39].

MT-II и PT-141 успешно прошли как доклинические, так и клинические исследования по лечению ЭД. Эти соединения оказывают свое проэректильное действие, воздействуя на центральные гипоталамические меланокортиновые (МК) рецепторы, демонстрируя эффективность как у лабораторных животных, так и у мужчин после системного введения [20]. Меланокортиновые рецепторы связаны с сигнальными путями, опосредованными аденилатциклазой–циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) или фосфатидилинозитолом/ Ca^{2+} [18]. Было обнаружено, что меланотан II и бремеланотид вызывают множественные эпизоды эрекции полового члена у мужчин-добровольцев и мужчин с психогенной импотенцией [40, 41]. Однако дальнейшие клинические исследования MT-II были отменены в связи с развитием тяжелых побочных эффектов, основным из которых стала сильная тошнота, а также длительным периодом ожидания наступления эффекта [42].

PT-141 вводится интраназально с помощью одноразового дозирующего устройства. В исследовании фазы 1 с участием 32 здоровых мужчин дозы PT-141 10 мг и 20 мг привели к значительно более длительной базовой ригидности ($\geq 80\%$). Дозы до 20 мг переносились участниками без нежелательных побочных эффектов. В исследовании фазы 2A введение дозы PT-141 20 мг также привело к значительно большей продолжительности базовой ригидности ($\geq 80\%$) по сравнению с плацебо, со средней продолжительностью около 24 мин и временем ожидания наступления около 30 мин. Большинство пациентов с ЭД хорошо переносили однократные дозы до 20 мг, при этом наиболее распространенными побочными эффектами были приливы и тошнота [43].

В исследовании с участием 342 пациентов с ЭД, которые не отреагировали на силденафил, участники были случайным образом распределены для получения либо PT-141 (10 мг) в виде интраназального спрея, либо плацебо в период от 2 ч до 45 мин до сексуальной активности.

Эффективность оценивалась с использованием баллов МИЭФ, средних баллов домена удовлетворенности половым актом и еженедельных эпизодов коитуса. В группе бремеланотида 51 субъект (34%) сообщили о значительно лучших результатах по сравнению с 9% в группе плацебо, включая улучшение способности достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для полового акта, и большее удовлетворение. Разовые дозы бремеланотида были безопасны и хорошо переносились, с редкими побочными эффектами, включавшими приливы, сонливость, тошноту, рвоту, головную боль, боль в пояснице [44].

Отдельное исследование продемонстрировало эффекты совместного введения РТ-141 с ФДЭ5-И у 19 мужчин с ЭД, с подтвержденной эффективностью силденафила или варденафила. Сочетание РТ-141 (7,5 мг) и силденафила (25 мг) вызвало значительно более выраженную эректильную реакцию, чем монотерапия силденафилом. Эта комбинация была безопасной и хорошо переносилась пациентами [45].

Необходимы дальнейшие исследования для установления долгосрочной эффективности и безопасности применения бремеланотида в лечении ЭД [42].

Молекулы, действующие на гладкие мышцы

Белок Sonic hedgehog (SHH)

Белок *Sonic hedgehog* (SHH) является значимым регулятором апоптоза гладких мышц полового члена. Пещеристая часть полового члена состоит в основном из гладких мышц, эластиновых волокон и небольшого количества коллагена. После повреждения периферических нервов происходит сокращение гладких мышц и эластичных волокон полового члена, сопровождающееся увеличением коллагена. Этот необратимый процесс способствует развитию ЭД. В половом члене взрослого человека ингибирование SHH приводит к 12-кратному увеличению апоптоза гладких мышц [46].

Исследования показали, что ЭД, вызванную повреждением кавернозного нерва, можно эффективно лечить с помощью гидрогеля в сочетании с белком SHH. Для успешного подавления апоптоза, вызванного повреждением

кавернозного нерва, белки SHH можно доставлять в гладкие мышцы пещеристых тел полового члена с помощью нановолокон на основе амфифильных пептидов, которые обладают способностью самоорганизовываться в гидрогели [46].

На крысиных моделях двустороннего раздавливания кавернозных нервов лечение SHH в течение 6 недель показало значительную регенерацию. В группе SHH как миелинизированные, так и немиелинизированные волокна оставались неповрежденными по сравнению с контрольной группой, где немиелинизированные волокна демонстрировали дегенерацию [47]. Количественная оценка гладких мышц полового члена с использованием трихромного окрашивания показала, что у крыс, получавших SHH, на 4-й день после травмы было на 127% больше гладких мышц по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0004$) [47].

Количественная оценка пролиферативного индекса в тканях пещеристых тел с использованием Ki67/DAPI показала, что лечение SHH увеличило пролиферативный индекс на 50% через два дня после травмы ($p = 0,003$), на 38% через четыре дня ($p = 0,042$) и на 31% через семь дней ($p = 0,022$). Двойной иммуногистохимический анализ для Ki67/CD31 и Ki67/ α -ACTIN продемонстрировал, что пролиферация происходила как в эндотелиальных клетках, так и в гладких мышцах. Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение SHH эффективно подавляет апоптоз, сохраняет гладкие мышцы полового члена и способствует их пролиферации. Кроме того, в регенеративных условиях после РПЭ другие исследования показали, что терапия SHH может снижать уровень коллагена и способствовать регенерации пещеристого нерва [48]. Более того, SHH ингибирует как апоптотические пути каспазы 9, так и каспазы 8, а подавление каспазы 9 не приводит к компенсаторной активации каспазы 8. Это говорит о том, что SHH обладает значительным клиническим потенциалом в качестве профилактической терапии ЭД за счет эффективного управления механизмами апоптоза [48].

Целевая субъединица миозиновой фосфатазы 1 (MYPT1)

Основная регуляторная единица фосфатазы легкой цепи миозина, MYPT1, играет роль в регуляции эректильной функции через сигнальный путь рецептора, сопряженного с G-белком. Кроме того, было выявлено вещество, восстанавливающее уровни MYPT1 и улучшающее функцию поврежденных гладких мышц полового члена, – лотузин. Эти данные предоставляют новые терапевтические цели для лечения ЭД [49].

По данным W. Zhao и соавт., снижение MYPT1 не только препятствовало релаксации, связанной с NO, но и увеличивало сенсibilизированное кальцием сокращение в гладких мышцах полового члена. Это указывает на то, что повышение регуляции MYPT1 может потенциально восстановить аномальные свойства релаксации и сокращения, тем самым демонстрируя терапевтическую эффективность. Будущие исследования могут также быть посвящены комбинациям терапии MYPT1 с другими стратегиями лечения, в том числе направленными на снижение уровня кальция [50].

Заключение

На сегодняшний день предложено значительное количество методов восстановления эректильной функции, утраченной после РПЭ. Это отражает отсутствие единых подходов к ведению таких пациентов, неудовлетворенность результатами лечения как со стороны врачей, так и со стороны пациентов, а также продолжающийся поиск оптимальной терапевтической стратегии. Ведущим патогенетическим механизмом развития ЭД после РП считается интраоперационное повреждение сосудисто-нервных пучков вследствие механической травмы при мобилизации простаты, термического воздействия при коагуляции и развития локальных послеоперационных воспалительных изменений. Сосудистые изменения, связанные с РП, способствуют созданию гипоксической среды, приводящей к кавернозному фиброзу. Таким образом, при формировании гипоксической среды развивается прогрессирующая эндотелиальная дисфункция кавернозных артерий. Параллельно с этим происходит ремиелинизация и репарация поврежденных нервов за счет

шванновских клеток. Процесс восстановления нервов после травматических повреждений может занять длительное время, при этом эндотелиальная дисфункция кавернозных артерий продолжает прогрессировать, вызывая необратимые изменения. Разработка новых стратегий лечения ЭД после ИС РПЭ, направленных на поддержание эндотелиальной функции в кавернозных артериях до завершения ремиелинизации и восстановления поврежденных кавернозных нервов, является актуальным и активно развивающимся направлением современной андрологии.

Литература/ References

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

2. Montorsi F., Briganti A., Salonia A., Rigatti P., Burnett A.L. Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2004;45(2):123–33. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.08.016>

3. Prostate Cancer: Guidelines NCCN. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (29.04.25)

4. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO; часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):242–269. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-10>

Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B. et al. Prostate cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant tumors. 2024;14(3s2):242–269. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-10>

5. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *J. Urol.* 2017;197(2S):S165–70. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)53012-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)53012-8)
6. Jiang N., Wu C., Zhou X., Zhai G., Wu J. Cavernous nerve injury resulted erectile dysfunction and regeneration. *J. Immunol. Res.* 2021;2021:5353785. <https://doi.org/10.1155/2021/5353785>
7. Spirito L., Chessa F., Hagman A., Lantz A., Celentano G., Sanchez-Salas R. et al. Long-term oncological outcomes after nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy for high-risk localized prostate cancer: a single-center, two-arm prospective study. *Diagnostics.* 2024;14(8):803. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14080803>
8. Haga N., Miyazaki T., Tsubouchi K., Okabe Y., Shibayama K., Emoto D. et al. Comprehensive approach for preserving cavernous nerves and erectile function after radical prostatectomy in the era of robotic surgery. *Int. J. Urol. Off. J. Jpn Urol. Assoc.* 2021;28(4):360–368. <https://doi.org/10.1111/iju.14491>
9. Whalen M. Preventing erectile dysfunction after radical prostatectomy: nerve-sparing techniques, penile rehabilitation, and novel regenerative therapies. Open access peer-reviewed chapter. In: Genadiev T., ed. Prostatectomy [Internet]. IntechOpen; 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79398>
10. Kyriazis I., Spinos T., Tsaturyan A., Kallidonis P., Stolzenburg J.U., Liatsikos E. Different Nerve-Sparing Techniques during Radical Prostatectomy and Their Impact on Functional Outcomes. *Cancers.* 2022;14(7):1601. <https://doi.org/10.3390/cancers14071601>
11. Noh T.I., Shim J.S., Kang S.G., Cheon J., Lee J.G., Kang S.H. Efficacy of tadalafil in penile rehabilitation started before nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a double-blind pilot study. *Sex Med.* 2022;10(3):100508. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2022.100508>
12. Noldus J., Michl U., Graefen M., Haese A., Hammerer P., Huland H. Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Eur. Urol.* 2002;42(2):118–124. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\)00219-1](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00219-1)

13. de Carvalho P.A., Barbosa J.A.B.A., Guglielmetti G.B., Cordeiro M.D., Rocco B., Nahas W.C. et al. Retrograde release of the neurovascular bundle with preservation of dorsal venous complex during robot-assisted radical prostatectomy: Optimizing functional outcomes. *Eur. Urol.* 2020;77(5):628–635. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.07.003>
14. Haese A., Knipper S., Isbarn H., Heinzer H., Tilki D., Salomon G. et al. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int.* 2019;123(6):1031–1040. <https://doi.org/10.1111/bju.14760>
15. Maruo M., Goto Y., Miyazaki K., Inoue A., Kurokawa K., Enomoto A. et al. Novel nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy with endopelvic fascia preservation and long-term outcomes for a single surgeon. *Sci. Rep.* 2024;14(1):926. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51598-3>
16. Egan J., Marhamati S., Carvalho F.L.F., Davis M., O'Neill J., Lee H. et al. Retzius-sparing Robot-assisted radical prostatectomy leads to durable improvement in urinary function and quality of life versus standard robot-assisted radical prostatectomy without compromise on oncologic efficacy: Single-surgeon series and step-by-step guide. *Eur. Urol.* 2021;79(6):839–857. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.010>
17. MacDonald S.M., Burnett A.L. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *UrolClin. North Am.* 2021;48(4):513–525. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2021.06.009>
18. Argiolas A., Argiolas F.M., Argiolas G., Melis M.R. Erectile dysfunction: treatments, advances and new therapeutic strategies. *Brain Sci.* 2023;13(5):802. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050802>
19. Lukovic E., Emala C. Diacylglycerol kinase puts the brakes on airway smooth muscle contraction. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2021;65(6):578–580. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0325ED>

20. Omirinde J.O., Azeez I.A. Neuropeptide profiles of mammalian male genital tract: distribution and functional relevance in reproduction. *Front. Vet. Sci.* 2022;9:842515. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.842515>
21. Kong L., Gao X., Qian Y., Sun W., You Z., Fan C. Biomechanical microenvironment in peripheral nerve regeneration: from pathophysiological understanding to tissue engineering development. *Theranostics.* 2022;12(11):4993–5014. <https://doi.org/10.7150/thno.74571>
22. De Leonardis F., Colalillo G., FinazziAgrò E., Miano R., Fuschi A., Asimakopoulos A.D. Endothelial dysfunction, erectile deficit and cardiovascular disease: an overview of the pathogenetic links. *Biomedicines.* 2022;10(8):1848. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081848>
23. Belenichev I., Popazova O., Bukhtiyarova N., Savchenko D., Oksenysh V., Kamyshnyi O. Modulating nitric oxide: implications for cytotoxicity and cytoprotection. *Antioxid. Basel Switz.* 2024;13(5):504. <https://doi.org/10.3390/antiox13050504>
24. Musicki B., Bhunia A.K., Karakus S., Burnett A.L. S-nitrosylation of NOS pathway mediators in the penis contributes to cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 2018;30(3):108–116. <https://doi.org/10.1038/s41443-018-0021-y>
25. Sari Motlagh R., Abufaraj M., Yang L., Mori K., Pradere B., Laukhtina E. et al. Penile rehabilitation strategy after nerve sparing radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J. Urol.* 2021;205(4):1018–1030. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001584>
26. Goh H.J., Sung J.M., Lee K.H., Jo J.K., Kim K.N. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with erectile dysfunction after nerve-sparing radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Transl. Androl. Urol.* 2022;11(2):124–138. <https://doi.org/10.21037/tau-21-881>
27. Cecerska-Heryć E., Heryć R., Wiśniewska M., Michalczyk A., Dołęgowska B. Regenerative potential of platelets in patients with chronic kidney

disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2019;51(10):1831–1840. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02190-6>

28. Wu C.C., Wu Y.N., Ho H.O., Chen K.C., Sheu M.T., Chiang H.S. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. *J. Sex Med.* 2012;9(11):2838–2848. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02881.x>

29. Poullos E., Mykoniatis I., Pyrgidis N., Zilotis F., Kapoteli P., Kotsiris D. et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves erectile function: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Sex Med.* 2021;18(5):926–935. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.03.008>

30. Inoue S., Hayashi T., Teishima J., Matsubara A. Effect of penile rehabilitation with low intensity extracorporeal shock wave therapy on erectile function recovery following robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *TranslAndrol. Urol.* 2020;9(4):1559–1565. <https://doi.org/10.21037/tau-19-888>

31. Kohada Y., Babasaki T., Goto K., Inoue S., Kurimura Y., Tasaka R. et al. Long-term efficacy of penile rehabilitation with low-intensity extracorporeal shock wave therapy for sexual and erectile function recovery following robotic-assisted radical prostatectomy: a single-cohort pilot study. *Sex Med.* 2023;11(2):qfad023. <https://doi.org/10.1093/sexmed/qfad023>

32. Matthew A.N., Rogers D.E., Grob G., Blottner M., Kodama S., Krzastek S.C. The use of low-intensity extracorporeal shockwave therapy in management of erectile dysfunction following prostate cancer treatment: a review of the current literature. *TranslAndrol. Urol.* 2023;12(6):1023–1032. <https://doi.org/10.21037/tau-22-791>

33. Епифанова М.В. Применение технологий регенеративной медицины при сексуальной дисфункции и нарушении фертильности у мужчин: дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2022:400. Режим доступа: <https://dissovet.rostgmu.ru> (13.05.2025).

Epifanova M.V. Application of regenerative medicine technologies in sexual functions and infertility disorders in men: diss. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2022:400. (In Russ.). URL: <https://dissovet.rostgmu.ru> (13.05.2025).

34. Кузник Б.И., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Полипептидный комплекс сосудов и его роль в регуляции физиологических функций при возрастной патологии. *Успехи геронтологии*. 2019;32(1–2):174–179. URL: https://khavinson.info/assets/files/russ/2019_kuznik_ryzhak.pdf (13.05.2025).

Kuznik B.I., Ryzhak G.A., Khavinson V.Kh. Polypeptide vessel complex and its role in physiology function regulation in aging pathology. *Advances in Gerontology*. 2019;32(1–2):174–179. (In Russ.). URL: https://khavinson.info/assets/files/russ/2019_kuznik_ryzhak.pdf (13.05.2025).

35. Хоченкова Ю.А., Хоченов Д.А., Коржова К.В., Кажарская Е.Ю., Мачкова Ю.С., Сидорова Т.А. Ангиопротекторный и регенеративный потенциал полипептидного препарата Славинорм при эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическом поражении сосудов. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(5):24–31. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-5-24-31>

Khochenkova Yu.A., Khochenkov D.A., Korzhova K.V., Kazharskaya Ye.Yu., Machkova Yu.S., Sidorova T.A. Angioprotective and regenerative potential of the polypeptide drug slavinorm in endothelial dysfunction and atherosclerotic vascular lesions. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(5):24–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-5-24-31>

36. Сучков И.А., Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., Камаев А.А., Буренин А.Г., Ларьков Р.Н. Эффективность и безопасность применения препарата на основе регуляторных полипептидов сосудов для лечения перемежающейся хромоты (результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2023;29(1):23–33. <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-1-23-33>

Suchkov I.A., Kalinin R.E., Mzhavanadze N.D., Kamaev A.A., Burenin A.G., Larkov R.N. Efficacy and safety of a drug based on vascular regulatory polypeptides for the treatment of intermittent claudication (results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial). *Angiology and Vascular Surgery*. 2023;29(1):3–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-1-23-33>

37. Jabir N.R., Firoz C.K., Zughaibi T.A., Alsaadi M.A., Abuzenadah A.M., Al-Asmari A.I. et al. A literature perspective on the pharmacological applications of yohimbine. *Ann. Med.* 2022;54(1):2861–2875. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2131330>

38. Pyke R.E. Trazodone in sexual medicine: underused and overdosed? *Sex Med. Rev.* 2020;8(2):206–216. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.08.003>

39. Melis M.R., Sanna F., Argiolas A. Dopamine, erectile function and male sexual behavior from the past to the present: a review. *Brain Sci.* 2022;12(7):826. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070826>

40. Dorr R.T., Lines R., Levine N., Brooks C., Xiang L., Hruby V.J. et al. Evaluation of melanotan-II, a superpotent cyclic melanotropic peptide in a pilot phase-I clinical study. *Life Sci.* 1996;58(20):1777–1784. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(96\)00160-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00160-9)

41. Wessells H., Fuciarelli K., Hansen J., Hadley M.E., Hruby V.J., Dorr R. et al. Synthetic melanotropic peptide initiates erections in men with psychogenic erectile dysfunction: double-blind, placebo controlled crossover study. *J. Urol.* 1998;160(2):389–393. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62903-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62903-3)

42. Kim S., Cho M.C., Cho S.Y., Chung H., Rajasekaran M.R. Novel emerging therapies for erectile dysfunction. *World J. Mens Health.* 2021;39(1):48–64. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200007>

43. Diamond L.E., Earle D.C., Rosen R.C., Willett M.S., Molinoff P.B. Double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety, pharmacokinetic properties and pharmacodynamic effects of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy males and patients with mild-to-moderate erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 2004;16(1):51–59. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901139>

44. Safarinejad M.R., Hosseini S.Y. Salvage of sildenafil failures with bremelanotide: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J. Urol.* 2008;179(3):1066–1071. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.063>
45. Diamond L.E., Earle D.C., Garcia W.D., Spana C. Co-administration of low doses of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, and sildenafil to men with erectile dysfunction results in an enhanced erectile response. *Urology.* 2005;65(4):755–759. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.10.060>
46. Ren Y., Yuan J., Xue Y., Zhang Y., Li S., Liu C. et al. Advanced hydrogels: New expectation for the repair of organic erectile dysfunction. *Mater. Today Bio.* 2023;19:100588. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100588>
47. Choe S., Kalmanek E., Bond C., Harrington D.A., Stupp S.I., McVary K.T. et al. Optimization of sonic hedgehog delivery to the penis from self-assembling nanofiber hydrogels to preserve penile morphology after cavernous nerve injury. *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* 2019;20:102033. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102033>
48. Martin S., Harrington D.A., Ohlander S., Stupp S.I., McVary K.T., Podlasek C.A. Peptide amphiphile nanofiber hydrogel delivery of Sonic hedgehog protein to the penis and cavernous nerve suppresses intrinsic and extrinsic apoptotic signaling mechanisms, which are an underlying cause of erectile dysfunction. *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* 2021;37:102444. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2021.102444>
49. Wang C.M., Wu B.R., Xiang P., Xiao J., Hu X.C. Management of male erectile dysfunction: From the past to the future. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1148834. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148834>
50. Zhao W., Sun J., Yao L.Y., Hang D., Li Y.Q., Chen C.P. et al. MYPT1 reduction is a pathogenic factor of erectile dysfunction. *Commun. Biol.* 2022;5(1):744. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03716-y>

Информация о вкладе авторов

Грицкевич А.А. – концепция, утверждение окончательного варианта статьи.

Байтман Т.П. – концепция, написание текста, сбор и обработка материала, анализ материала.

Борукаев А.Ю. – написание текста, сбор и обработка материала.

Костин А.А., Ищенко Р.В. – утверждение окончательного варианта статьи.

Филимонов Д.А. – концепция, редактирование.

Голубицкий К.О. – редактирование, анализ материала.

Глебова А.Э. – сбор и обработка материала.

Information on author contributions

Gritskevich A.A. – concept, approval of the final version of the article.

Baitman T.P. – concept, writing text, collecting and processing material, analyzing material.

Borukaev A.U. – writing text, collecting and processing material.

Kostin A.A., Ishchenko R.V. – approval of the final version of the article.

Philimonov D.A. – concept, editing.

Golubitski K.O. – editing, analyzing material.

Glebova A.E. – collecting and processing material.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Грицкевич Александр Анатольевич, д-р мед. наук, заведующий отделением онкоурологии и урологии, НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с

курсом онкоурологии РУДН, Москва, Россия, e-mail: grekaa@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>.

Байтман Татьяна Павловна, канд. мед. наук, научный сотрудник
отделения онкоурологии и урологии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского
Минздрава России; ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с
курсом онкоурологии РУДН, Москва, Россия, e-mail: bit.t@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>.

Борукаев Андемиркан Юриевич, аспирант НМИЦ хирургии им.
А.В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия, e-mail:
antik.bor98@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-6626-761X>.

Костин Андрей Александрович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН,
профессор РАН, первый проректор – проректор по научной работе РУДН,
заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом
онкоурологии РУДН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>.

Ищенко Роман Викторович, д-р мед. наук, директор ИНВХ
им. В.К. Гусака Минздрава России, Донецк, Россия, e-mail: info@iursdn.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>.

Филимонов Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, доцент, заместитель
директора по научной работе ИНВХ им. В.К. Гусака Минздрава России,
Донецк, Россия, e-mail: info@iursdn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>.

Голубицкий Кирилл Олегович, канд. мед. наук, врач-хирург ИНВХ им.
В.К. Гусака Минздрава России, Донецк, Россия, e-mail: info@iursdn.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0174-5798>.

Глебова Альбина Эдуардовна, сотрудник отдела экспериментальной хирургии, ИНВХ им. В.К. Гусака Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: info@iursdn.ru.

Байтман Татьяна Павловна, e-mail: bit.t@mail.ru.

Information about the authors

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), the Head of the Urology Department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncourology of the Medical Institute of the Peoples` Friendship University of Russia Moscow, Russia, e-mail: grekaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>.

Tatiana P. Baitman, Cand. Sci. (Med.), researcher of the Urology Department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, assistant of the Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncourology of the Medical Institute of the Peoples` Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: bit.t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>.

Andemirkan U. Borukaev, graduate student of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia, e-mail: antik.bor98@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-6626-761X>.

Andrey A. Kostin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, First Vice-Rector for research, Head of Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncourology of the Medical Institute of the Peoples` Friendship University of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Roman V. Ishchenko, Dr. Sci. (Med.), the Director of Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Russia, e-mail: info@iursdn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>.

Dmitry A. Philimonov, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Deputy Director for Research of Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Russia, e-mail: info@iursdn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>.

Kirill O. Golubitski, Cand. Sci. (Med.), surgeon of Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, e-mail: info@iursdn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0174-5798>.

Albina E. Glebova, researcher of the Department of Experimental Surgery, of Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Russia, e-mail: info@iursdn.ru.

P. Baitman, e-mail: bit.t@mail.ru.

Поступила 01.05.2025;
рецензия получена 12.05.2025;
принята к публикации 13.05.2025.

Received 01.05.2025;
review received 12.05.2025;
accepted for publication 13.05.2025.