



АУТОПЛАЗМА, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА, В ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ОБЗОР ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.Д.Каприн^{1,2}, А.А.Костин^{1,3}, М.В.Епифанова^{2,3}, М.Е.Чалый⁴, Е.В.Гамеева⁵, С.А.Артеменко⁶

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. Медицинский институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
3. ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
4. Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119192, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
5. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
6. ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Эректильная дисфункция (ЭД) давно перестала быть только психосоциальной проблемой. Сегодня это маркер сердечно-сосудистых заболеваний. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), является новым и многообещающим методом, заслуживающим внимания специалистов. В обзоре представлены существующие на данный момент доклинические и клинические исследования, опубликованные в базах данных PubMed, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, по применению АОТ в лечении ЭД. Имеющиеся данные доклинических и клинических исследований говорят об эффективности использования данной методики для лечения ЭД и отсутствии побочных эффектов. АОТ является патогенетически обоснованным методом лечения ЭД, который направлен на репарацию и регенерацию эндотелия, гладкомышечных клеток и соединительной ткани. Однако для формирования систематического обзора и метаанализа необходимо проведение большего числа крупных плацебо-контролируемых многоцентровых исследований.

Ключевые слова:

аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста (АОТ), эректильная дисфункция (ЭД), сексуальная дисфункция, эректильная функция (ЭФ), факторы роста, клеточная терапия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Каприн А.Д., Костин А.А., Епифанова М.В., Чалый М.Е., Гамеева Е.В., Артеменко С.А. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции: обзор доклинических и клинических исследований. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 74–86. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-7

Для корреспонденции

Епифанова Майя Владимировна, к.м.н., доцент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», доцент кафедры урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: epifanova_maya@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 22.03.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-7

PLATELET-RICH PLASMA THERAPY FOR ERECTILE DYSFUNCTION: A REVIEW OF PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES

A.D.Kaprin^{1,2}, A.A.Kostin^{1,3}, M.V.Epifanova^{2,3}, M.E.Chalyy⁴, E.V.Gameeva⁵, S.A.Artemenko⁶

1. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russian Federation
2. Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation
3. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation
4. Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, 27/10 Lomonosovsky ave., Moscow 119192, Russian Federation
5. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation
6. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract

Erectile dysfunction is no longer a psychosocial problem. Nowadays, it is a marker specific for the initial stages of cardiovascular diseases. Platelet-rich plasma (PRP) is a new and promising method, which totally deserves to be noted by specialists. To review currently existing pre-clinical and clinical studies concerning application of PRP in erectile dysfunction published in international sources such as PubMed, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov. The current data of preclinical and clinical studies determine the absence of PRP side effects and the effectiveness for ED treatment. PRP-therapy is a pathogenetically substantiated method of treating erectile dysfunction. The therapy is designed for repair and regeneration of endothelium, smooth muscle cells, and connective tissue. However, large, placebo-controlled, multicenter studies are needed to creation a systematic review and meta-analysis.

Keywords:

platelet-rich plasma (PRP), erectile dysfunction (ED), sexual dysfunction, erectile function, regenerative medicine, growth factors, cell therapy

For citation

Kaprin A.D., Kostin A.A., Epifanova M.V., Chalyy M.E., Gameeva E.V., Artemenko S.A. Platelet-rich plasma therapy for erectile dysfunction: a review of preclinical and clinical studies. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 74-86. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-7

For correspondence

Maya V. Epifanova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology and Operative Nephrology with oncurology course, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Associate Professor, Department of Urology with oncology, radiology and andrology courses, Continuing Medical Education of Peoples' Friendship University (RUDN University)
Address: 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation
E-mail: epifanova_maya@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эректильная дисфункция (ЭД) представляет собой патологическое состояние, при котором мужчина не способен достичь и/или поддержать эрекцию, достаточную для проведения полноценного полового акта. Данный диагноз устанавливается при продолжительности вышеуказанных симптомов более 3 мес.

Эпидемиология эректильной дисфункции

Согласно исследованиям, проведенным в начале 2000-х годов, распространенность ЭД по всему миру в различных возрастных группах составила от 32 до 80% [1].

Результаты исследований The Global Online Sexuality Survey демонстрируют тенденцию увеличения распространенности, а также «омоложение» ЭД в США. Так, в 2011 г., согласно интернет-опросу, общая распространенность составила 33,7%, средний возраст — $52,38 \pm 14,5$ [2], а в 2015 г. — уже 55,4%, средний возраст $44,4 \pm 15,8$ [3].

Согласно последнему эпидемиологическому исследованию, проведенному на территории России, из 1225 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет только у 10% отсутствовали симптомы ЭД [4]. Ученые из Турции показали, что в возрасте 40–49 лет средняя распространенность ЭД составляет 17%, 35,5% — в 50–59 лет, 68,8% — в 60–69 лет и 82,9% — в возрасте старше 70 лет [5]. Другие статистические данные были получены исследователями Бостонского университета (Boston University School of Medicine): 22% — до 40 лет и 49% — до 70 лет [6].

Разницу в частоте встречаемости ЭД в возрастных группах можно объяснить уровнем жизни, качеством оказываемой медицинской помощи, многочисленными факторами риска возникновения ЭД: образ жизни, биохимические и физиологические факторы, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, рак предстательной железы (РПЖ), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и прочие [7–9].

Патогенез эректильной дисфункции

Почему же имеется прямая зависимость между старением мужчины и возрастанием процента распространенности ЭД? Есть мнение, что ассоциированный со старением организма человека апоптоз гладкой мускулатуры полового члена (ПЧ) генетически детерминирован. Виновником данного процесса считается оксидативный стресс (ОС) [10], который инициирует апоптоз и фиброз гладкомышечных клеток в ПЧ. Как результат — клиническое проявление ЭД с веноокклюзионным механизмом. Было выяснено, что потеря приблизительно 15% гладко-

мышечных клеток полового члена ведет к синдрому «венозной утечки» [11]. Проведены доклинические исследования по изучению возникновения синдрома «венозной утечки» на моделях кроликов с СД, атеросклерозом и ишемией ПЧ. При биопсии ПЧ во всех группах R. B. Moreland показал уменьшение количества гладкомышечных клеток по отношению к общей площади ткани и прямую корреляцию с тяжестью заболевания [12].

Оксидативный стресс может способствовать изменению гистологического строения тканей ПЧ и соотношения типов коллагена, а также уменьшению количества эластических волокон. В ПЧ имеется коллаген I, III и IV типов. В норме I и IV типы преобладают над III, а при старении прослеживается обратная зависимость [13]. Интересным представляются данные другого исследования, проведенного в 2011 г. [14]. В нем демонстрируются изменения, происходящие в кавернозных телах, на молекулярном уровне. A. Castela et al. [14] обнаружили, что с возрастом увеличивается и меняется экспрессия внутриклеточного сигнального медиатора митоген-активированной p42/44 киназы (p42/44 MAPK), являющегося вторичным мессенджером трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1). TGF- β 1 потенциально влияет на чрезмерный синтез внеклеточного матрикса, отложение коллагена и фиброза ткани ПЧ у взрослых мужчин [14]. Таким образом, особый интерес представляет вопрос о патогенетическом методе лечения ЭД, обусловленной старением кавернозных тел ПЧ.

Хочется отметить, что желание заниматься сексом у мужчин не пропадает с возрастом [1]: 83% респондентов старших возрастных групп заявили, что заинтересованы в половой жизни и хотели бы восстановить эректильную функцию (ЭФ) [15]. Однако сохранение высокого уровня жизни пациента и психологического комфорта — не единственные причины начала терапии ЭД. По данным метаанализа, включившего 45 558 участников, мужчины с ЭД имели достоверно более высокий риск ($p < 0,001$) развития коронарных событий, чем мужчины без ЭД в той же когорте [16]. Согласно клиническому исследованию команды Prostate Cancer Prevention Trial, на одного мужчину, страдающего ЭД, приходится в 2 раза больше кардиоваскулярных событий (в том числе смерти от инфаркта миокарда) в сравнении с теми, кто не страдает ЭД [17]. К таким же выводам пришли P. D. Loprinzi и A. Nooe в 2015 г. [18]. По мнению ученых, ЭД ассоциирована с повышенным риском преждевременной смерти. У более чем 70% мужчин, умерших преждевременно, в анамнезе имелся диагноз ЭД, в то время как только 30% не имели проблем с сексуальной функцией при жизни [18].

К сожалению, чаще всего пациенты не информированы о подобных потенциальных рисках данной патологии и в силу своих культурных, социальных, психологических особенностей и/или привычек оставляют данное заболевание без должного внимания, несмотря на желание вести полноценную и регулярную половую жизнь.

Исходя из вышесказанного, следует, что наряду с другими заболеваниями терапия ЭД является оправданной и необходимой не только для психологического, но и соматического здоровья мужчин любой возрастной группы.

В мире, помимо существующих трех линий терапии [7, 8], широкое применение в лечении ЭД нашли регенеративно-клеточные технологии. Использование данного направления позволяет стимулировать репаративные и регенеративные возможности самого организма. В частности, в качестве принципиально новой и патогенетически обоснованной методики лечения ЭД предложено использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ) (англ. — Platelet-rich plasma (PRP)) [19].

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста

АОТ называют аутологичную плазму крови, которая в своем составе имеет увеличенную, по сравнению с физиологической нормой, в 3–7 раз концентрацию тромбоцитов. Когда количество тромбоцитов в готовом клеточном продукте составляет более 1 000 000 ЕД/мкл [20] — АОТ проявляет свои терапевтические эффекты [21].

АОТ-терапия уже несколько десятилетий используется во многих отраслях медицины. Существующие протоколы приготовления клеточного продукта применяются в косметологии [22], офтальмологии [23], спортивной медицине [24], стоматологии [25], тканевой инженерии [26], для восстановления нервов и нервных стволов [27, 28], лечения осложнений СД 2 типа [29]. Многочисленные доклинические и клинические исследования показали, что АОТ является безопасным и эффективным направлением регенеративной медицины [19, 30–34].

Классификация АОТ

На сегодняшний день существуют несколько классификаций АОТ: по скорости центрифугирования, использованию антикоагулянта, содержанию форменных элементов крови (ФЭК), количеству тромбоцитов, фибрина и т.д. [35]. Однако до сих пор остается актуальным принятие единой международной классификации. Наиболее популярной из всех существующих является классификация

АОТ, принятая Dohan Ehrenfest в 2009 г., основанная на наличии или отсутствии ФЭК и структуре фибрина: Pure Platelet-Rich Plasma — P-PRP; Leukocyte and Platelet-Rich Plasma — L-PRP; Pure Platelet-Rich Fibrin — P-PRF; Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin — L-PRF [35].

В состав АОТ входит множество факторов роста. Наиболее изученными и значимыми для репаративных и регенеративных процессов являются фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [36], тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [37], фактор роста фибробластов (FGF) [38], эпидермальный фактор роста (EGF) [39], инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) [40], трансформирующий фактор роста бета (TGF- β 1) [41].

Механизм действия АОТ в месте введения

Контакт тромбоцитов с обнаженным эндотелием в ранах или поврежденных тканях высвобождает факторы роста, работающие в синергизме с механизмами восстановления тканей, такими как хемотаксис, пролиферация клеток, ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса [42]. Исходя из этого, была сформулирована гипотеза о том, что повышение концентрации тромбоцитов в поврежденном месте приводит к высвобождению биологически активных факторов и, вследствие этого, улучшению процесса заживления [43]. Одновременно с вышеизложенными процессами в клетке происходит стимуляция транскрипции мРНК, активируются новые каскадные пути, которые стимулируют ангиогенез, эндотелизацию, образование коллагена и клеточную миграцию, что приводит к регенерации ткани [44].

Процессы васкулогенеза и ангиогенеза, имеющие принципиальное значение в восстановлении тканей, проходят под воздействием PDGF, VEGF, FGF, EGF, IGF-1, а также других факторов роста и медиаторов.

Все факторы роста семейства PDGF имеют проангиогенное действие. Однако именно PDGF-B является ключевым в развитии сердца и сосудов. PDGF-B начинает синтезироваться еще у эмбриона и стимулирует дифференцировку стволовых эмбриональных клеток в эндотелиальные через кальций-опосредованный синтез активных форм кислорода. Было также доказано, что бета-изомер не только напрямую стимулирует деление, миграцию эндотелиальных стволовых клеток и замыкание их в трубчатые структуры, будущие сосуды, но и опосредованно, за счет стимуляции секреции VEGF. Стабилизация новообразованных структур происходит за счет привлечения перicyтов и гладкомышечных клеток. Knockout-эксперимент на мышах доказал исключительную роль PDGF-B/PDGFR β комплекса

в привлечении перicyтов, и при отсутствии секреции фактора роста или экспрессии его рецептора животные погибали перинатально от множественных сосудистых дефектов и аномалий, обнаруженных во многих внутренних органах при аутопсии [45]. Подводя итог, PDGF-B играет важную роль в поддержании стабильности образующихся сосудов за счет привлечения периваскулярных клеток, способных к синтезу PDGFR β . Взаимодействие рецептора и его лиганда способствует индукции васкулогенеза и повышению скорости дифференцировки эндотелиальных клеток. Повышенная активность PDGFR β также связана с экспрессией VEGF-A и VEGFR-2, совместное действие которых оказывает эффекты на прорастание и формирование сосудов, а также покрытие их перicyтами [37].

Эффект взаимодействия VEGFR-2 со своим лигандом представляется на сегодняшний день наиболее важным для VEGF-опосредованного митогенеза и проницаемости сосудистой стенки. Активация рецептора стимулирует продукцию факторов активации тромбоцитов (platelet activating factor — PAF) эндотелиальными клетками. PAF стимулирует их митоз и миграцию, повышает проницаемость сосудистой стенки, стимулирует адгезию и клеточный воспалительный ответ, а также влияет на экспрессию FGF [36]. Роль комплекса VEGFR-1-лиганд менее понятна. За счет слабой киназной активности, при активации данного рецептора не вызывается митогенный ответ эндотелиальных клеток, в связи с этим было выдвинуто предположение о том, что VEGFR-1 модулирует жизненный цикл эндотелиальных клеток. Также VEGFR-1 способствует миграции и активации мононуклеарных фагоцитов, оказывает негативный эффект на патологические процессы васкуляризации, деактивируя влияние VEGFR-2. Помимо этого, взаимодействие VEGF-A165 с VEGFR-1 дополнительно стимулирует хемотаксический ответ полиморфонуклеарных клеток [36]. Активация другого рецептора фактора роста эндотелия сосудов, VEGFR-3, приводит к митозу, миграции и дифференцировке эндотелиальных клеток. Однако только эндотелиальные клетки лимфатических сосудов продуцируют данный рецептор, поэтому его действие ограничено эндотелием лимфатической системой [36].

FGF привлекает моноциты/макрофаги в место повреждения, является мощным драйвером ангиогенеза и участвует в образовании сосудистых коллатералей. FGF оказывает стимулирующее действие на моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и VEGF только в неэндотелиальных мезенхимальных стволовых клетках. Также известно, что FGF2 и FGF6 стимулируют регенерацию миоцитов. Миогенез и ангиогенез являются связанными со-

бытиями: ангиогенные факторы миоцитов (MDAF) имеют большую значимость для образования новых сосудов [38]. Функцию тирозин-независимого киназного рецептора для FGF выполняют синдеканы, которые относятся к трансмембранным гепарансульфат-протеогликанам (HSPGs). При взаимодействии комплекса лиганд–рецептор осуществляется стимуляция ангиогенеза [38].

Как показывают исследования, роль комплекса EGF-EGFR состоит в прямом или опосредованном привлечении клеток к месту повреждения и образовании формы будущих сосудов. В ответ на соединение фактора роста с рецептором также начинают продуцироваться проангиогенные молекулы VEGF и IL-8, которые способствуют клеточной миграции [39].

Вопрос о роли IGF-1 в регенерации сосудов оставался открытым до недавнего времени. Ученые не могли прийти к единому мнению: является ли данный фактор роста промоутером ангиогенеза или это стабилизирующий новообразованные сосуды фактор, предотвращающий их регрессию. S. Jacobo et al. экспериментально было доказано, что промоутером реакций васкулогенеза и ангиогенеза является VEGF, в то время как IGF-1 воздействует на образование сосудистой стенки, все четыре типа эндотелиальных клеток, периваскулярные клетки и соединительную ткань как фактор стабилизации. IGF-1 способствует образованию сосудистых трубочек и является антагонистом каскада реакций фактора регрессии — лизофосфатидной кислоты (lysophosphatidic acid) (LPA) [40].

Воздействие TGF- β 1 на делящиеся клетки неоднозначно. Согласно одним источникам, данный фактор роста способствует чрезмерному производству и отложению внеклеточного матрикса, что ведет к фиброзу. По другим данным, TGF- β 1 оказывает общее положительное действие и, помимо влияния на клеточную реорганизацию, стимулирует выживание эндотелиальных клеток при ангиогенезе. Последний эффект осуществляется посредством активации каскадов реакций, связанных с PI3K и p42/p44 MAPK, и регулируется по аутокринному механизму, включающему в себя синтез и секрецию TGF- β 1 и активацию EGFR [41]. TGF- β 1 способствует замыканию комплекса клеток в трубчатые структуры, это свойство фактора роста объясняется его антиапоптотическим действием. TGF- β 1 влияет на эндотелиальные клетки на всем цикле их жизни, в том числе и на дифференцированные. Однако на зрелые клетки фактор роста оказывает даун-регуляцию их пролиферации, увеличивает толщину базальной мембраны и завершает морфологические преобразования клеток в капиллярах. Таким образом, TGF- β 1 индуцирует ангиогенез, а также способствует выживанию эндотелиальных клеток [41].

АОТ в лечении эректильной дисфункции

Основываясь на провоспалительных [46], регенеративных, репаративных, противовоспалительных [47], нейропротективных и нейротрофических [46, 48] свойствах АОТ, была выдвинута гипотеза, что данный клеточный продукт сможет повлиять на восстановление ЭФ у мужчин.

Влияния ангиогенных факторов роста на восстановление ЭД впервые были изучены на экспериментальных моделях D. Xie et al. в 2006 г. [49]. 2,5 мг рекомбинантного FGFb вводили интракавернозно кроликам с гиперлипидемией с интервалом в 3 нед, что вызывало повышение релаксации тел в ответ на химический стимул, а также способность синтезировать оксид азота (NO) нейрональной синтетазой оксида азота (nNOS) [49]. В другом исследовании проводили интракавернозное введение FGFb кроликам с моделированной гиперлипидемией. При анализе гистологических срезов ПЧ было отмечено увеличение количества гладкомышечных клеток [50].

Подобные результаты получили ученые T. Suetomi et al. — интракавернозное введение рекомбинантного FGFb в микрокапсуле капсуле желатина, размером 35 мкм, крысам с СД оказывало протективное действие на ЭФ и увеличило количество гладкомышечных клеток [51].

Ученые из Китая в своем исследовании выяснили эффект АОТ на регенерацию и восстановление функции кавернозного нерва после его повреждения. Восемью крысам провели плацебо-операцию, 8 — билатеральное разрушение кавернозного нерва без лечения и 8 крыс сразу после рассечения нерва получили лечение АОТ. Спустя 3 мес для оценки эректильной функции было измерено интракавернозное давление: ЭФ в группе, получавшей лечение АОТ, и миелинизация аксонов кавернозного нерва группы были статистически выше, чем в группе, не получавшей лечение ($p < 0,05$) [52].

Аналогичные доклинические исследования были проведены в Тайване группой ученых [48, 53]. В первом исследовании 24 крысы были поровну разделены на контрольную и две экспериментальные группы. Животным экспериментальных групп была проведена нервозрушающая операция: 8 крыс получили лечение АОТ сразу после повреждения кавернозного нерва. Спустя 4 нед у крыс, получавших лечение клеточным препаратом, интракавернозное давление (ICP) было на 1/3 выше, чем у животных другой экспериментальной группы ($p < 0,05$). После лечения АОТ число миелинизированных аксонов кавернозного и дорсального нервов у животных было статистически выше, чем в группе, не получавшей лечение ($p < 0,05$). Введение АОТ значительно снизило уровень апоптотических маркеров (TGF- β 1,

TUNEL, PI) и, соответственно, апоптозных клеток и маркера фиброза кавернозного тела (TGF- β 1) ($p < 0,05$). Снижение процессов фиброза было также подтверждено гистологическим исследованием тканей ПЧ — в препаратах группы, получавшей лечение, наблюдалось отсутствие коллагена III типа и преобладание коллагена I типа. Факторы роста альфа-гранул тромбоцитов выступали акселераторами процессов репарации нерва за счет своего нейрогенеративного и нейропротективного эффектов. В результате исследования интракавернозные инъекции АОТ способствовали восстановлению ЭФ после нервозрушающей операции [48].

Во втором исследовании ученых Y. N. Wu et al. [53] была оптимизирована технология приготовления АОТ с последующим изучением ее эффекта на восстановление ЭФ после билатерального повреждения нервов у крыс. Восемнадцать животных экспериментальных групп перенесли операцию по двустороннему разрушению кавернозного нерва, а 6 особей контрольной группы — плацебо-операцию. Исследование позволило выявить наиболее эффективные активаторы (Chitosan, Serotonin) и температуру инкубации, способствующую выбросу большего числа PDGF. Оценка ЭФ и эффективности лечения была проведена с помощью измерения интракавернозного давления и иммунофлуоресцентного окрашивания кавернозного и дорсального нервов. В группе, получавшей лечение оптимизированной АОТ, отмечены наиболее близкие к контрольной группе показатели ICP и количество nNOS [53].

В 2018 г. опубликована работа Chun Hou Liao et al. [54] по оценке влияния АОТ на восстановление ЭФ крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД. Для его индукции 15 животным было введено 65 мг/кг стрептозотоцина интраперитонеально. Спустя 12 нед были оценены ICP и другие функциональные параметры ЭФ. После 4 нед лечения отмечено улучшение показателей ICP и гистологии ткани кавернозных тел. Ученые предполагают, что АОТ может стать альтернативным способом лечения ЭД, так как предотвращает атрофию гладкомышечных клеток кавернозных тел и способствует регенерации волокон кавернозного нерва [54].

АОТ обладает про-пролиферативным эффектом на клетки различных типов за счет содержащихся в ней факторов роста. Основываясь на этих данных, учеными из Германии [55] было проведено исследование влияния АОТ на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток жировой ткани (ASC), HMEC кожи человека, их комбинации до и после воздействия на них рентгеновскими лучами. Известно, что ASC способны к миграции и могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки. Более

того, они поддерживают ангиогенез и оптимизируют микроциркуляцию ткани. При добавлении АОТ в культуры клеток ASC было отмечено повышение их пролиферативной активности. Клеточный препарат также повлиял на скорость пролиферации после облучения 2 единицами Gy — культура клеток (ASC+HMEC) сохраняла способность к делению. Ученые также пришли к выводу, что совместное применение ASC и АОТ наиболее эффективно стимулирует рост и дифференцировку HMEC кожи, то есть восстановление эндотелия сосудов [55].

В Москве в 2013–2015 гг. проведено клиническое исследование по оценке безопасности и эффективности АОТ в лечении ЭД. Разработан протокол и оптимизирована технология получения клеточного продукта с количеством тромбоцитов до 2 436 000 ЕД/мкл. Был оценен количественный и качественный состав факторов роста в полученной неактивированной АОТ до/после заморозки (таблица). Средний возраст 75 мужчин составил $43,7 \pm 13,1$ года. Пациенты были рандомно разделены на 3 группы: 30 получили интракавернозные инъекции АОТ, активированной 10% раствором CaCl_2 , 30 — инъекции активированной АОТ в комбинации с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), а 15 — неактивированную АОТ. Инъекции АОТ проводили трижды с интервалом в неделю. Оценка показателей ЭФ производилась на 0 и 28, 90, 180-й день после начала лечения. Улучшение показателей отмечалось с 28-го дня и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. В 1-й группе отмечено статистически значимое увеличение пиковой систолической скорости (PSV) ($p = 0,005$) и индекса резистентности (RI) ($p = 0,001$) при ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), показателей международного индекса эректильной функции-5 (МИЭФ-5) ($p = 0,046$). По данным профиля половых отношений (SEP), количество пациентов, спо-

собных достичь минимальной эрекции ($p = 0,001$) и сохранить эрекцию достаточно долго ($p = 0,001$), за 180 дней статистически значимо возросло. PSV ($p = 0,028$) и RI ($p = 0,129$) во 2-й группе улучшились, как и результаты прохождения валидированного опросника МИЭФ-5 ($p = 0,046$). При оценке по SEP отмечено статистически значимое увеличение в течение всего времени наблюдения способности достижения минимальной эрекции ($p = 0,001$) и способности к сохранению эрекции достаточно долго ($p = 0,058$). И в 3-й группе отмечалось увеличение PSV ($p = 0,261$), RI ($p = 0,872$), показателей МИЭФ-5 ($p = 0,002$) и количества мужчин, способных к достижению минимальной эрекции ($p = 0,001$) и ее сохранению достаточно долго ($p = 0,058$). По данным аппарата АнгиоСкан-01, ЭФ была статистически значимо улучшена во всех группах к 6-й неделе ($p = 0,018$) [19, 56–58].

Неактивированная АОТ содержит необходимое для терапевтического эффекта количество факторов роста. Криоконсервация позволяет увеличить их количество, не использовать активаторы и применять в течение курса лечения. Лечение было удовлетворительно перенесено всеми пациентами. Никто из мужчин не испытывал дискомфорта от инъекций и не сообщал о побочных явлениях и осложнениях. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности различных модификаций АОТ. При комбинированном применении АОТ и ингибиторов ФДЭ-5 пациенты отмечают более ранний эффект от проведенной процедуры. В случае неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 в качестве альтернативного метода лечения может быть применена АОТ-терапия. Получен патент на способ лечения RU2514639 [19, 56, 58].

Терапевтическое действие однократной интракавернозной инъекции АОТ оценили ученые из США. По предварительным результатам, у 9 пациентов,

Таблица. Концентрация факторов роста в неактивированной АОТ до/после заморозки (n = 12) [58]
Table. The concentration of growth factors in inactive status, AOD use before/after freezing (n = 12) [58]

Факторы роста/ Growth factors	До заморозки/ Before freezing	2 нед после заморозки/ 2 weeks after freezing	2 мес после заморозки/ 2 months after freezing
FGF-acid	1,85 (0,14–5)	0,14 (0,14–5)	2,3 (0,68–9,7)
FGF-basic	0,14 (0,14–37)	23,8 (0,28–70)	56 (11–120)
PDGF-AA	1133 (51–1500)	1145 (900–1400)	1016 (423–1500)
PDGF-BB	2102 (1350–2500)	4757 (3097–6000)	3194 (3078–7000)
VEGF	14,9 (7,1–30)	29 (1,1–100)	29 (19–50)
VEGF-D	20,1 (15,4–30)	35 (4,7–70)	29,4 (4,7–60)

средний возраст которых составил 56 (34–66) лет, отмечено увеличение показателей МИЭФ-5 с 15,6 (12–20) до 19,9 (11–27) ($p = 0,157$). Несмотря на статистически незначимое увеличение, величина эффекта была значительной, Cohen's $d = 0,793$. Никаких побочных явлений или осложнений отмечено не было [34].

В 2017 г. С.С. Kumar [33] опубликовал работу по комбинированному применению АОТ и вакуумной помпы для пениса (VCD) с целью увеличения длины и толщины ПЧ. В течение 5 мес 1220 пациентов ежедневно использовали VCD и получали 5 инъекций АОТ с добавлением PGE-1. Побочные эффекты были незначимыми, осложнений отмечено не было. ПЧ увеличился на 35 мм за 5 мес, при этом уровень удовлетворения эректильной функцией составил 70%. Авторы пришли к выводу, что инъекции АОТ — это безопасный, дешевый и эффективный метод лечения [33].

В исследовании, проведенном учеными из ОАЭ, был оценен эффект интракавернозного введения 10 мл АОТ у 40 пациентов, медиана возраста которых составила 43 года (24–80 лет). В результате лечения у мужчин улучшилась ЭФ — 35 из них отмечали повышение твердости ПЧ при эрекции, а 29 заявили об улучшении качества полового акта. Об этом же свидетельствовало увеличение среднего результата прохождения опросника МИЭФ-5 с 13 до 17 баллов ($p < 0,001$). На протяжении 13 нед после процедуры при обследовании не было выявлено побочных эффектов или ухудшения ЭФ. Безусловно, для стандартизации технологии приготовления клеточного препарата, дозы и количества инъекций требуется проведение большего числа исследований. Однако, исходя из полученных данных, авторы заключают, что интракавернозное введение АОТ — это безопасная и эффективная методика лечения ЭД у мужчин [59].

Американские ученые оценили безопасность и возможность использования PRFM (Platelet-rich fibrin matrix) для лечения частых урологических патологий — эректильной дисфункции, болезни Пейрони и недержания мочи. Медиана возраста 17 пациентов (16 мужчин и 1 женщина) составила 46 лет (27–61). Пациентам было сделано от 1 до 8 инъекций PRFM объемом 4–9 мл. Каждый мужчина в среднем получил 2,1 интракавернозную инъекцию. Побочных эффектов, ухудшения динамики заболевания на протяжении 15 мес исследования отмечено не было. Результаты прохождения опросника МИЭФ-5 у мужчин в среднем увеличились на 4,14 балла [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭД является довольно распространенной патологией, особенно среди мужчин старшей возрастной категории [5, 6]. Доказано, что наличие сексуальной дисфункции достоверно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых патологий и наступления преждевременной смерти [16–18]. В связи с отсутствием понимания базовых аспектов физиологии собственного организма, низкой сексуальной образованностью, а также табуированностью темы многие пациенты считают ЭД возрастной нормой и не обращаются за помощью к специалисту.

Несмотря на имеющиеся линии терапии и совершенствующиеся методы лечения ЭД, остается ряд пациентов, у которых подобранная терапия малоэффективна и/или не показана пациенту по объективным причинам [7, 8]. В связи с этим вопрос о поиске новых патогенетически обоснованных методах лечения остается открытым. Данные, собранные в настоящем литературном обзоре, демонстрируют развитие такого направления регенеративной медицины, как терапия аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста [19]. АОТ реализует свой терапевтический потенциал и воздействует на основные звенья патогенеза ЭД посредством провоспалительного [46], регенеративного, репаративного, противовоспалительного [47], нейропротективного и нейротрофического [46, 48] эффектов факторов роста, входящих в ее состав. Следует учесть возможность прямой зависимости количества факторов роста, выделяемых из альфа-гранул, от концентрации тромбоцитов в готовом клеточном продукте [43, 58].

На сегодняшний день активно ведутся как доклинические, так и клинические работы по применению АОТ в лечении ЭД, с целью подтверждения ее безопасности и эффективности. Однако доступных данных на сегодняшний день недостаточно для формирования систематического обзора и метаанализа. В связи с этим необходимо проведение крупных, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследований. Кроме того, полученная по различной технологии приготовления и хранения, виду и способу активации, кратности, объему и технике инъекции АОТ-терапия требует разработки и принятия единого международного протокола. Такая унификация позволит урологам по всему миру безопасно и с одинаковой эффективностью применять клеточный препарат в повседневной клинической практике.

Список литературы

- Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L, Huyghes E. Erectile dysfunction: up-date data and clinical guidelines. *Rev Med Suisse*. 2019 Mar 13;15 (642):583–589. [Article in French].
- Shaeer O, Shaeer K. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): the United States of America in 2011. Chapter I: erectile dysfunction among English-speakers. *J Sex Med*. 2012 Dec;9 (12):3018–27. DOI: 10.1111/j.1743–6109.2012.02976.x
- Shaeer O, Shaeer K, Fode M, Serefoglu E. The Global Online Sexuality Survey (GOSS) 2015. Erectile Dysfunction Among English-Speaking Internet Users in the United States. *Human Andrology*. 2017;7 (4):111–9.
- Пушкаръ Д. Ю., Камалов А. А., Аль-Шукри С. Х., Еркович А. А., Коган М. И., Павлов В. Н., Журавлев В. Н., Берников А. Н. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Урология*. 2012;6:5–9.
- Çayan S, Kendirci M, Yaman Ö, Aşçı R, Orhan İ, Usta MF, et al. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. *Turk J Urol*. 2017 Jun;43 (2):122–129. DOI: 10.5152/tud.2017.24886
- Boston University School of Medicine and Sexual Medicine. Epidemiology of ED. Available at: <http://www.bumc.bu.edu/sexualmedicine/physicianinformation/epidemiology-of-ed/>
- Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol*. 2018 Sep;200 (3):633–641. DOI: 10.1016/j.juro.2018.05.004
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978–94–92671–01–1.
- Pastuszak AW. Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. *Curr Sex Health Rep*. 2014 Sep;6 (3):164–176. DOI: 10.1007/s11930–014–0023–9
- Priviero FB, Toque HA, Nunes KP, Priolli DG, Teixeira CE, Webb RC. Impaired Corpus Cavernosum Relaxation Is Accompanied by Increased Oxidative Stress and Up-Regulation of the Rho-Kinase Pathway in Diabetic (Db/Db) Mice. *PLoS One*. 2016;11 (5): e0156030. Published 2016 May 26. DOI: 10.1371/journal.pone.0156030
- Nehra A, Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang YH, de las Morenas A, et al. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol*. 1996 Oct; 156 (4):1320–9.
- Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res*. 1998 Jun;10 (2):113–20.
- El-Sakka AI. Reversion of penile fibrosis: Current information and a new horizon. *Arab Journal of Urology*. 2011;9 (1):49–55. DOI: 10.1016/j.aju.2011.03.013
- Castela Â, Soares R, Rocha F, Vendeira P, Virag R, Costa C. Erectile tissue molecular alterations with aging—differential activation of the p42/44 MAP Kinase pathway. *Age*. 2011;33 (2):119–130. DOI: 10.1007/s11357–010–9167–3
- Lindau ST, Tang H, Gomero A, Vable A, Huang ES, Drum ML, et al. Sexuality among middle-aged and older adults with diagnosed and undiagnosed diabetes: a national, population-based study. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33 (10):2202–10. DOI: 10.2337/dc10–0524
- Guo W, Liao C, Zou Y, Li F, Li T, Zhou Q, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med*. 2010 Aug;7 (8):2805–16. DOI: 10.1111/j.1743–6109.2010.01792.x
- Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005 Dec 21;294 (23):2996–3002. DOI: 10.1001/jama.294.23.2996
- Loprinzi PD and Nooe A. Erectile dysfunction and mortality in a national prospective cohort study. *J Sex Med*. 2015 Nov;12 (11):2130–3. DOI: 10.1111/jsm.13032
- Чалый М. Е., Григорян В. А., Епифанова М. В., Краснов А. О. Эффективность интракавернозного введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении эректильной дисфункции. *Урология*. 2015;4:76–9.
- Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, Lee Y. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011 Nov;23 (4):424–31. DOI: 10.5021/ad.2011.23.4.424
- Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, et al. Platelet-Rich Plasma: Quantitative Assessment of Growth Factor Levels and Comparative Analysis of Activated and Inactivated Groups. *Arch Plast Surg*. 2013 Sep;40 (5):530–5. DOI: 10.5999/aps.2013.40.5.530.
- Cameli N, Mariano M, Cordone I, Abril E, Masi S, Foddai ML. Autologous Pure Platelet-Rich Plasma Dermal Injections for Facial Skin Rejuvenation: Clinical, Instrumental, and Flow Cytometry Assessment. *Dermatol Surg*. 2017 Jun;43 (6):826–835. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001083
- Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Merayo J, Durán J, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Curr Eye Res*. 2016 Jul;41 (7):875–82. DOI: 10.3109/02713683.2015.1104362.
- Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-Rich Plasma From Basic Science to Clinical Applications. *Am J Sports Med*. 2009 Nov;37 (11):2259–72. DOI: 10.1177/0363546509349921
- Daif ET. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures. *Dent Traumatol*. 2013 Oct;29 (5):399–403. DOI: 10.1111/edt.12021.
- Sadeghi-Ataabadi M, Mostafavi-Pour Z, Vojdani Z, Sani M, Latifi M, Talaei-Khozani T. Fabrication and characterization of platelet-rich plasma scaffolds for tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Feb 1;71:372–380. DOI: 10.1016/j.msec.2016.10.001
- Anjayani S, Wirohadidjojo YW, Adam AM, Suwandi D, Seweng A, Amiruddin MD. Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma. *Int J Dermatol*. 2014 Jan;53 (1):109–13. DOI: 10.1111/ijd.12162.

28. Teymur H, Tiftikcioglu YO, Cavusoglu T, Tiftikcioglu BI, Erbas O, Yigitturk G, Uyanikgil Y. Effect of platelet-rich plasma on reconstruction with nerve autografts. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017 Feb;33 (2):69–77. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.11.005
29. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg.* 2017 Jan;38:206–211. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.04.023
30. Patel AN, Selzman CH, Kumpati GS, McKellar SH, Bull DA. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Apr 12;11 (1):62. DOI: 10.1186/s13019-016-0452-9
31. Taschieri S, Lolato A, Ofer M, Testori T, Francetti L, Del Fabbro M. Immediate post-extraction implants with or without pure platelet-rich plasma: a 5-year follow-up study. *Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jun;21 (2):147–157. DOI: 10.1007/s10006-017-0609-2
32. Smith PA. Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis An FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2016 Apr;44 (4):884–91. DOI: 10.1177/0363546515624678
33. Kumar CS. Combined Treatment of Injecting Platelet Rich Plasma With Vacuum Pump for Penile Enlargement. *The Journal of Sexual Medicine.* 2017;14 (1) :S78.
34. Banno JJ, Kinnick TR, Roy L, Perito P, Antonini G, Banno D. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma (PRP) as a Supplemental Therapy for the Treatment of Erectile Dysfunction (ED): Initial Outcomes. *The Journal of Sexual Medicine.* 2017;14 (2):e59-e60.
35. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009 Mar;27 (3):158–67. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009
36. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Buijn EA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56:549–580.
37. Raica M, Cimpian AM. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)/PDGF Receptors (PDGFR) Axis as Target for Antitumor and Antiangiogenic Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Mar 11;3 (3):572–599. DOI: 10.3390/ph3030572
38. Murakami M, Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. *Curr Opin Hematol.* 2008 May;15 (3):215–20. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f97d98
39. van Cruijssen H, Giaccone G, Hoekman K. Epidermal growth factor receptor and angiogenesis: Opportunities for combined anticancer strategies. *Int J Cancer.* 2005 Dec 20;117 (6):883–8. DOI: 10.1002/ijc.21479
40. Jacobo SM, Kazlauskas A. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) Stabilizes Nascent Blood Vessels. *J Biol Chem.* 2015 Mar 6;290 (10):6349–60. DOI: 10.1074/jbc.M114.634154
41. Viñals F, Pouyssegur J. Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) Promotes Endothelial Cell Survival during In Vitro Angiogenesis via an Autocrine Mechanism Implicating TGF- α Signaling. *Mol Cell Biol.* 2001 Nov;21 (21):7218–30. DOI: 10.1128/MCB.21.21.7218-7230.2001
42. Sclafani AP. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg.* 2009 Nov;25 (4):270–6. DOI: 10.1055/s-0029-1242033
43. Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu FH. Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries. *Iowa Orthop J.* 2012;32:150–63.
44. Scarcia M, Maselli FP, Cardo G, Ludovico GM. The use of autologous platelet rich plasma gel in bulbar and penile buccal mucosa urethroplasty: Preliminary report of our first series. *Arch Ital Urol Androl.* 2016 Dec 30;88 (4):274–278. DOI: 10.4081/aiua.2016.4.274.
45. French WJ, Creemers EE, Tallquist MD. Platelet-derived growth factor receptors direct vascular development independent of vascular smooth muscle cell function. *Mol Cell Biol.* 2008 Sep;28 (18):5646–57. DOI: 10.1128/MCB.00441-08
46. Chen N-F, Sung C-S, Wen Z-H, Chen CH, Feng CW, Hung HC, et al. Therapeutic Effect of Platelet-Rich Plasma in Rat Spinal Cord Injuries. *Front Neurosci.* 2018 Apr 23;12:252. DOI: 10.3389/fnins.2018.00252
47. Zhang J, Middleton KK, Fu FH, Im H-J, Wang JH-C. HGF Mediates the Anti-inflammatory Effects of PRP on Injured Tendons. *PLoS One.* 2013 Jun 28;8 (6):e67303. DOI: 10.1371/journal.pone.0067303
48. Wu CC, Wu YN, Ho H.O., Chen KC, Sheu MT, Chiang HS. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. *J Sex Med.* 2012 Nov;9 (11):2838–48. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02881.x
49. Xie D, Phippen AM, Odronic SI, Annex BH, Donatucci CF. Intracavernosal basic fibroblast growth factor improves vasoreactivity in the hypercholesterolemic rabbit. *J Sex Med.* 2006 Mar;3 (2):223–32. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2005.00174.x
50. Dai Q, Silverstein AD, Davies MG, Hagen PO, Donatucci CF, Annex BH. Systemic basic fibroblast growth factor induces favorable histological changes in the corpus cavernosum of hypercholesterolemic rabbits. *J Urol.* 2003 Aug;170 (2 Pt 1):664–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000065247.55066.ad
51. Suetomi T, Hisasue S, Sato Y, Tabata Y, Akaza H, Tsukamoto T. Effect of basic fibroblast growth factor incorporating gelatin microspheres on erectile function in the diabetic rat. *J Urol.* 2005 Apr;173 (4):1423–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000149034.49289.2b
52. Ding XG, Li SW, Zheng XM, Hu LQ, Hu WL, Luo Y. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian J Androl.* 2009 Mar;11 (2):215–21. DOI: 10.1038/aja.2008.37
53. Wu YN, Wu CC, Sheu MT, Chen KC, Ho HO, Chiang HS. 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 Oct;10 (10):E294-E304. DOI: 10.1002/term.1806
54. ChunHou Liao, YiNo Wu, HanSun Chiang. MP43-09 Effects of platelet rich plasma on improving erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Urology.* 2018;199 (45).

55. Reinders Y, Felthaus O, Brockhoff G, Pohl F, Ahrens N, Prantl L, Haubner F. Impact of Platelet-Rich Plasma on Viability and Proliferation in Wound Healing Processes after External Radiation. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 22;18 (8). pii: E1819. DOI: 10.3390/ijms18081819

56. RF Patent No. 2514639 for invention «Method of treating erectile dysfunction» (Inventors: Chalyy M.E., Vilkin Y.F. Epifanova M.V.). Moscow. Granted March 5, 2014.

57. Глыбочко П.В., Чалый М.Е., Епифанова М.В., Ахведиани Н.Д., Краснов А.О. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции. *Урология.* 2015;1:100–3. DOI: 10.18565/urol.2017.4.46–48

58. Епифанова М.В., Чалый М.Е., Краснов А.О. Исследование механизмов действия факторов роста в аутоплазме, обогащенной тромбоцитами, применяемой для лечения эректильной дисфункции. *Урология.* 2017;4:46–8.

59. Alkhayal S, Lourdes M. Corporeal rejuvenation with platelet rich plasma as a treatment for erectile dysfunction. *Proceedings of the 21st World Meeting on Sexual Medicine.* July 2018. Volume 15, Issue 7, Supplement 3, Page S254

60. Matz EL, Pearlman AM, Terlecki RP. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investig Clin Urol.* 2018 Jan;59 (1):61–65. DOI: 10.4111/icu.2018.59.1.61

References

1. Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L, Huyghes E. Erectile dysfunction: up-date data and clinical guidelines. *Rev Med Suisse.* 2019 Mar 13;15 (642):583–589. [Article in French].

2. Shaeer O, Shaeer K. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): the United States of America in 2011. Chapter I: erectile dysfunction among English-speakers. *J Sex Med.* 2012 Dec;9 (12):3018–27. DOI: 10.1111/j.1743–6109.2012.02976.x

3. Shaeer O, Shaeer K, Fode M, Serefoglu E. The Global Online Sexuality Survey (GOSS) 2015. Erectile Dysfunction Among English-Speaking Internet Users in the United States. *Human Andrology.* 2017;7 (4):111–9.

4. Pushkar DYu, Kamalov AA, Al-Shukri SKh, Erkovich AA, Kogan MI, Pavlov VN, Zhuravlev VN, Bernikov AN. Analysis of the results of epidemiological study on prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *Urology.* 2012;6:5–9. (In Russian).

5. Çayan S, Kendirci M, Yaman Ö, Aşçı R, Orhan İ, Usta MF, et al. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. *Turk J Urol.* 2017 Jun;43 (2):122–129. DOI: 10.5152/tud.2017.24886

6. Boston University School of Medicine and Sexual Medicine. Epidemiology of ED. Available at: <http://www.bumc.bu.edu/sexualmedicine/physicianinformation/epidemiology-of-ed/>

7. Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol.* 2018 Sep;200 (3):633–641. DOI: 10.1016/j.juro.2018.05.004

8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978–94–92671–01–1.

9. Pastuszak AW. Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. *Curr Sex Health Rep.* 2014 Sep;6 (3):164–176. DOI: 10.1007/s11930–014–0023–9

10. Priviero FB, Toque HA, Nunes KP, Priolli DG, Teixeira CE, Webb RC. Impaired Corpus Cavernosum Relaxation Is Accompanied by Increased Oxidative Stress and Up-Regulation of the Rho-Kinase Pathway in Diabetic (Db/Db) Mice. *PLoS One.* 2016;11 (5):e0156030. Published 2016 May 26. DOI: 10.1371/journal.pone.0156030

11. Nehra A, Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang YH, de las Morenas A, et al. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and struc-

ture. *J Urol.* 1996 Oct; 156 (4):1320–9.

12. Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res.* 1998 Jun;10 (2):113–20.

13. El-Sakka AI. Reversion of penile fibrosis: Current information and a new horizon. *Arab Journal of Urology.* 2011;9 (1):49–55. DOI: 10.1016/j.aju.2011.03.013

14. Castela Â, Soares R, Rocha F, Vendeira P, Virag R, Costa C. Erectile tissue molecular alterations with aging—differential activation of the p42/44 MAP Kinase pathway. *Age.* 2011;33 (2):119–130. DOI: 10.1007/s11357–010–9167–3

15. Lindau ST, Tang H, Gomero A, Vable A, Huang ES, Drum ML, et al. Sexuality among middle-aged and older adults with diagnosed and undiagnosed diabetes: a national, population-based study. *Diabetes Care.* 2010 Oct;33 (10):2202–10. DOI: 10.2337/dc10–0524

16. Guo W, Liao C, Zou Y, Li F, Li T, Zhou Q, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med.* 2010 Aug;7 (8):2805–16. DOI: 10.1111/j.1743–6109.2010.01792.x

17. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA.* 2005 Dec 21;294 (23):2996–3002. DOI: 10.1001/jama.294.23.2996

18. Loprinzi PD and Nooe A. Erectile dysfunction and mortality in a national prospective cohort study. *J Sex Med.* 2015 Nov;12 (11):2130–3. DOI: 10.1111/jsm.13032

19. Chalyj ME, Grigorjan VA, Epifanova MV, Krasnov AO. The effectiveness of intracavernous autologous platelet-rich plasma in the treatment of erectile dysfunction. *Urology.* 2015;4:76–9. (In Russian).

20. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, Lee Y. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol.* 2011 Nov;23 (4):424–31. DOI: 10.5021/ad.2011.23.4.424

21. Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, et al. Platelet-Rich Plasma: Quantitative Assessment of Growth Factor Levels and Comparative Analysis of Activated and Inactivated Groups. *Arch Plast Surg.* 2013 Sep;40 (5):530–5. DOI: 10.5999/aps.2013.40.5.530.

22. Cameli N, Mariano M, Cordone I, Abril E, Masi S, Fodai ML. Autologous Pure Platelet-Rich Plasma Dermal Injections for Facial Skin Rejuvenation: Clinical, Instrumental, and Flow Cytometry Assessment. *Dermatol Surg.* 2017 Jun;43 (6):826–835. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001083
23. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Merayo J, Durán J, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Curr Eye Res.* 2016 Jul;41 (7):875–82. DOI: 10.3109/02713683.2015.1104362.
24. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-Rich Plasma From Basic Science to Clinical Applications. *Am J Sports Med.* 2009 Nov;37 (11):2259–72. DOI: 10.1177/0363546509349921
25. Daif ET. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures. *Dent Traumatol.* 2013 Oct;29 (5):399–403. DOI: 10.1111/edt.12021.
26. Sadeghi-Ataabadi M, Mostafavi-Pour Z, Vojdani Z, Sani M, Latifi M, Talei-Khozani T. Fabrication and characterization of platelet-rich plasma scaffolds for tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017 Feb 1;71:372–380. DOI: 10.1016/j.msec.2016.10.001
27. Anjayani S, Wirohadidjojo YW, Adam AM, Suwandi D, Seweng A, Amiruddin MD. Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma. *Int J Dermatol.* 2014 Jan;53 (1):109–13. DOI: 10.1111/ijd.12162.
28. Teymur H, Tiftikcioglu YO, Cavusoglu T, Tiftikcioglu BI, Erbas O, Yigiturk G, Uyanikgil Y. Effect of platelet-rich plasma on reconstruction with nerve autografts. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017 Feb;33 (2):69–77. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.11.005
29. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg.* 2017 Jan;38:206–211. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.04.023
30. Patel AN, Selzman CH, Kumpati GS, McKellar SH, Bull DA. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Apr 12;11 (1):62. DOI: 10.1186/s13019-016-0452-9
31. Taschieri S, Lolato A, Ofer M, Testori T, Francetti L, Del Fabro M. Immediate post-extraction implants with or without pure platelet-rich plasma: a 5-year follow-up study. *Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jun;21 (2):147–157. DOI: 10.1007/s10006-017-0609-2
32. Smith PA. Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis An FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2016 Apr;44 (4):884–91. DOI: 10.1177/0363546515624678
33. Kumar CS. Combined Treatment of Injecting Platelet Rich Plasma With Vacuum Pump for Penile Enlargement. *The Journal of Sexual Medicine.* 2017;14 (1) :S78.
34. Banno JJ, Kinnick TR, Roy L, Perito P, Antonini G, Banno D. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma (PRP) as a Supplemental Therapy for the Treatment of Erectile Dysfunction (ED): Initial Outcomes. *The Journal of Sexual Medicine.* 2017;14 (2) :e59-e60.
35. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009 Mar;27 (3):158–67. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009
36. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56:549–580.
37. Raica M, Cimpian AM. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)/PDGF Receptors (PDGFR) Axis as Target for Antitumor and Antiangiogenic Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Mar 11;3 (3):572–599. DOI: 10.3390/ph3030572
38. Murakami M, Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. *Curr Opin Hematol.* 2008 May;15 (3):215–20. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f97d98
39. van Crujisen H, Giaccone G, Hoekman K. Epidermal growth factor receptor and angiogenesis: Opportunities for combined anticancer strategies. *Int J Cancer.* 2005 Dec 20;117 (6):883–8. DOI: 10.1002/ijc.21479
40. Jacobo SM, Kazlauskas A. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) Stabilizes Nascent Blood Vessels. *J Biol Chem.* 2015 Mar 6;290 (10):6349–60. DOI: 10.1074/jbc.M114.634154
41. Viñals F, Pouyssegur J. Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) Promotes Endothelial Cell Survival during In Vitro Angiogenesis via an Autocrine Mechanism Implicating TGF- α Signaling. *Mol Cell Biol.* 2001 Nov;21 (21):7218–30. DOI: 10.1128/MCB.21.21.7218-7230.2001
42. Scalfani AP. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg.* 2009 Nov;25 (4):270–6. DOI: 10.1055/s-0029-1242033
43. Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu FH. Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries. *Iowa Orthop J.* 2012;32:150–63.
44. Scarcia M, Maselli FP, Cardo G, Ludovico GM. The use of autologous platelet rich plasma gel in bulbar and penile buccal mucosa urethroplasty: Preliminary report of our first series. *Arch Ital Urol Androl.* 2016 Dec 30;88 (4):274–278. DOI: 10.4081/aiua.2016.4.274.
45. French WJ, Creemers EE, Tallquist MD. Platelet-derived growth factor receptors direct vascular development independent of vascular smooth muscle cell function. *Mol Cell Biol.* 2008 Sep;28 (18):5646–57. DOI: 10.1128/MCB.00441-08
46. Chen N-F, Sung C-S, Wen Z-H, Chen CH, Feng CW, Hung HC, et al. Therapeutic Effect of Platelet-Rich Plasma in Rat Spinal Cord Injuries. *Front Neurosci.* 2018 Apr 23;12:252. DOI: 10.3389/fnins.2018.00252
47. Zhang J, Middleton KK, Fu FH, Im H-J, Wang JH-C. HGF Mediates the Anti-inflammatory Effects of PRP on Injured Tendons. *PLoS One.* 2013 Jun 28;8 (6):e67303. DOI: 10.1371/journal.pone.0067303
48. Wu CC, Wu YN, Ho H. O., Chen KC, Sheu MT, Chiang HS. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. *J Sex Med.* 2012 Nov;9 (11):2838–48. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02881.x
49. Xie D, Phippen AM, Odronic SI, Annex BH, Donatucci CF. Intracav-

ernosal basic fibroblast growth factor improves vasoreactivity in the hypercholesterolemic rabbit. *J Sex Med.* 2006 Mar;3 (2):223–32. DOI: 10.1111/j.1743–6109.2005.00174.x

50. Dai Q, Silverstein AD, Davies MG, Hagen PO, Donatucci CF, Annex BH. Systemic basic fibroblast growth factor induces favorable histological changes in the corpus cavernosum of hypercholesterolemic rabbits. *J Urol.* 2003 Aug;170 (2 Pt 1):664–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000065247.55066.ad

51. Suetomi T, Hisasue S, Sato Y, Tabata Y, Akaza H, Tsukamoto T. Effect of basic fibroblast growth factor incorporating gelatin microspheres on erectile function in the diabetic rat. *J Urol.* 2005 Apr;173 (4):1423–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000149034.49289.2b

52. Ding XG, Li SW, Zheng XM, Hu LQ, Hu WL, Luo Y. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian J Androl.* 2009 Mar;11 (2):215–21. DOI: 10.1038/aja.2008.37

53. Wu YN, Wu CC, Sheu MT, Chen KC, Ho HO, Chiang HS. 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 Oct;10 (10):E294–E304. DOI: 10.1002/term.1806

54. ChunHou Liao, YiNo Wu, HanSun Chiang. MP43–09 Effects of platelet rich plasma on improving erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Urology.* 2018;199 (4S).

55. Reinders Y, Felthaus O, Brockhoff G, Pohl F, Ahrens N, Prantl L, Haubner F. Impact of Platelet-Rich Plasma on Viability and Proliferation in Wound Healing Processes after External Radiation. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 22;18 (8). pii: E1819. DOI: 10.3390/ijms18081819

56. RF Patent No. 2514639 for invention «Method of treating erectile dysfunction» (Inventors: Chalyy M. E., Vilkin Y. F. Epifanova M. V.). Moscow. Granted March 5, 2014.

57. Glybochko PV, Chaly ME, Yepifanova MV, Akhvediani ND, Krasnov AO. Application of autoplasm enriched with platelet derived growth factor in the treatment of erectile dysfunction. *Urology.* 2015;1:100–3. DOI: 10.18565/urol.2017.4.46–48 (In Russian).

58. Epifanova MV, Chaly ME, Krasnov AO. Investigation of mechanisms of action of growth factors of autologous platelet-rich plasma used to treat erectile dysfunction. *Urology.* 2017;4:46–8. (In Russian).

59. Alkhayal S, Lourdes M. Corporeal rejuvenation with platelet rich plasma as a treatment for erectile dysfunction. *Proceedings of the 21st World Meeting on Sexual Medicine.* July 2018. Volume 15, Issue 7, Supplement 3, Page S254

60. Matz EL, Pearlman AM, Terlecki RP. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investig Clin Urol.* 2018 Jan;59 (1):61–65. DOI: 10.4111/icu.2018.59.1.61

Информация об авторах:

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Эпифанова Майя Владимировна, к.м.н., доцент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», доцент кафедры урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

Чалый Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»

Гамеева Елена Владимировна, к.м.н., заместитель директора по лечебной работе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Артемченко Сергей Алексеевич, студент 6-го курса Международной школы «Медицина Будущего» Научно-технологического парка биомедицины ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>

Information about authors:

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, MD, PhD, professor, head of the department of urology and operative nephrology with oncology course of the Medical Institute of Peoples' Friendship University (RUDN University), General Director of National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Andrey A. Kostin, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of urology with oncology, radiology and andrology courses of the Continuing Medical Education of Peoples' Friendship University (RUDN University), Deputy Director of National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Maya V. Epifanova, MD, PhD, associate professor at the department of urology and operative nephrology with oncology course of the Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), associate professor at the department of urology with oncology, radiology and andrology courses of the Continuing Medical Education of Peoples' Friendship University (RUDN University). ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

Michael E. Chalyy, MD, PhD, DSc, professor, leading researcher of Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University

Elena V. Gameeva, MD, PhD, deputy director for medical work, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergey A. Artemenko, sixth year student, International School «Medicine of the Future» of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>