**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ**

**УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ**

**И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)**

Чувалов Леонид Леонидович

**Оценка эффективности и безопасности радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией**

**3.1.13. Урология и андрология (14.01.23 – Урология)**

Научный доклад об основных результатах диссертационной работы на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель**

д.м.н., профессор,

заведующий урологического отделения №2

Института урологии и репродуктивного здоровья человека,

Еникеев Михаил Эликович

Москва - 2022

**Актуальность темы исследования**

Эрекция — нейроваскулотканевой феномен, связанный с гормональным контролем. Он включает расширение кавернозных артерий, расслабление гладкой мускулатуры трабекул и активацию вено-окклюзионного механизма кавернозных тел [1], [2].

Эректильная дисфункция (ЭД) — это продолжающаяся или временно возникающая (не менее 90 дней) неспособность достижения или поддержания эрекции, достаточной для проведения полового акта [2]. ЭД весьма распространённое заболевание в Российской Федерации, так как встречается у 48,7 % мужчин в возрасте 20-77 лет. 34,6% мужчин страдают ЭД лёгкой степени, 7,2% — средней степени и 7,1% — тяжёлой степени[2]. Так, в Дании частота новых случаев эректильной дисфункции на 1000 мужчин составляет 19,2%, в Бразилии — 65,6% и в США — 26%[3].

Частота указанного сексуального расстройства увеличивается с возрастом: в 40—50 лет его выявляют у 40% мужчин, в 50— 60 лет — практически у половины обследованных (48—57%), а в старшей возрастной группе этим расстройством страдают более 70% мужчин [4]. Среди курильщиков ЭД встречается на 15—20% чаще, чем среди некурящих мужчин [5].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, основные направления в лечении ЭД включают:

- рекомендации по изменению образа жизни пациента и отказ от вредных привычек [6];

- применение ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) в качестве

препаратов первой (медикаментозной) линии терапии [7], [8], [9], [6];

- применение вакуумных эректоров (в качестве терапии первой линии у хорошо информированных пациентов с нечастыми половыми актами и сопутствующими заболеваниями, требующими неинвазивного лечения ЭД) [6], [10], [11];

- применение низкоэнергетической ударно-волновой терапии (в качестве альтернативной терапии первой линии лечения, имеющих легкую степень ЭД, либо при отсутствии эффекта от ингибиторов ФДЭ-5) [9], [12];

- применение интракавернозных инъекций синтетического аналога простагландина Е1 (алпростадил) (в качестве препаратов второй линии терапии) [8], [9];

- фаллопротезирование (в качестве третьей линии лечения пациентов) [9], [12], [13], [14], [15].

Однако, все вышеперечисленные методики лечения наравне с преимуществами имеют и ряд недостатков. Так, при применении ингибиторов ФДЭ-5 в сочетании с антигипертензивными лекарственными препаратами и альфа1-адреноблокаторами может наблюдаться склонность к гипотензии. Ингибиторы ФДЭ-5 нельзя принимать параллельно с органическими нитратами ввиду потенцирования гипотензивного действия [7], [8], [9].

В качестве первой линии терапии возможно применение вакуумных эректоров для хорошо информированных об особенностях данного лечения пожилых пациентов с низкой сексуальной активностью и сопутствующими заболеваниями, нуждающихся в немедикаментозном лечении ЭД. Эффективность применения вакуумных эректоров, составляет от 27 до 94%. Однако примерно 30% пациентов отказываются от применения вакуумных устройств в связи с высоким риском подкожных кровоизлияний, возникновением боли в области пениса и затруднением эякуляции, а также возможным снижением чувствительности головки полового члена [10], [11].

Эффективность применения интракавернозных инъекций синтетического аналога простагландина Е1 (вторая линия терапии в лечении ЭД) - до 85% (в случае неэффективности пероральных лекарственных препаратов). На основании проведённых исследований сделан вывод - введение синтетического аналога простагландина Е1 интракавернозно сопряжено с определёнными рисками:

- болями в половом члене (у 50% пациентов после выполнения 11% инъекций);

- сверхпролонгированной эрекцией (у 5% пациентов);

- приапизмом (1%);

- фиброзом (2%).

 Кроме того, вторая линия терапии ЭД противопоказана пациентам с повышенной чувствительностью к используемым препаратам, пациентам с высоким риском развития приапизма и грубыми анатомическими дефектами полового члена [8], [11].

Третья линия терапии ЭД предусматривает возможность установки пенильных имплантатов - гибких (полужестких) и наполняемых (двух- или трехкомпонентных). Однако у данного метода имеется ряд недостатков, влекущих за собой такие осложнения, как перипротезная инфекция в послеоперационном периоде, или же осложнения, связанные с необходимостю реимплантации фаллопротеза при механической его поломке [16], [17], [18].

Несмотря на существующие линии терапии ЭД, наблюдается ряд пациентов с органической эректильной дисфункцией, не отвечающих на приём таблетированных лекарственных препаратов или не приемлющих более инвазивные методы лечения ЭД. В связи с этим назрела необходимость поиска новых методов лечения ЭД у данной категории больных.

Аппараты для электрофизиотерапии, работающие на радиочастотах, используются в медицинской практике уже много десятков лет (например: коротковолновая терапия). В рамках лабораторного исследования [20], изучались глубокие физиологические эффекты емкостной резистивной монополярной радиочастоты 448 кГц (сокращенно CRMRF, capacitive resistive monopolar radiofrequency) и проводилось сравнение эффективности этой частоты по сравнению с коротковолновой терапией импульсного режима (сокращенно PSWT, pulsed shortwave therapy).

Доказано что электрофизиотерапия позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома и местного воспаления, ускорения восстановительных процессов в тканях и общего повышения функциональности [18]. Это объясняется изменением кровотока, мышечного тонуса и эластичности тканей, за счет индуцированной гипертермии тканей [19]. Однако, радиочастоты, используемые в физиотерапии, обычно ограничиваются 30 кГц–30 мГц [15]. В этом диапазоне основным средством электрофизиотерапии является коротковолновая терапия shortwave therapy (SWT), использующая частоту 27,12 мГц в непрерывном или импульсном режиме, данный вид воздействия является наиболее изученным [20].

CRMRF отличается от SWT, рабочей частотой, которая гораздо меньше, чем у коротковолновой терапии. Поэтому CRMRF не может воздействовать на ткани через воздушную прослойку (как SWT терапия). Невозможность передачи CRMRF через воздух, не является ограничением, а напротив уменьшает рассеивание волн, увеличивая эффективность [21]. Тогда как в SWT часть энергии теряется путем рассеивания, в результате чего обеспечить концентрированное воздействие на нужную зону становится сложнее.

CRMRF длительно применяется в рамках физиотерапии для ускорения регенерации травматических и дегенеративных поражений ткани, а также в эстетической медицине [22]. Среди методов электростимуляции обращает на себя внимание емкостная-резистивная электротерапия – неинвазивный электротемпературный метод, основанный на применении электрических токов с радиочастотой 400 кГц-450 кГц. Недавние результаты исследований полученные *in vitro*, указывают на то, что на клеточном уровне влияние емкостной резистивной электротерапии не ограничивается термальным эффектом: в субтермальных дозах электрическая стимуляция оказывает влияние на пролиферативную активность клеток (доказано в рамках работы на культурах мононуклеарных клеток человеческой крови) [23], [24]. Что касается регенерации тканей, емкостная резистивная электротерапия в настоящее время используется в реабилитации и в спортивной медицине для лечения повреждений мышц, костей, связок и сухожилий. Ускорение восстановления после травм благодаря емкостной - резистивной электротерапии происходит благодаря уменьшению объема поврежденной области, а также благодаря противовоспалительному действию, аналгезии, усиления тканевого метаболизма, гиперваскуляризации и восстановлению функции тканей [24].

На основании опубликованных данных исследований, основными эффектами радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц, являются: стимуляция ионного обмена, восстановление физиологической проницаемости клеточных мембран, стимуляция артериального кровотока и микроциркуляции, стимуляция тканевых метаболических процессов, стимуляция пролиферации тканевых фибробластов, улучшение регенеративной способности тканей. Влияние описанных эффектов может положительно отражаться на лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией.

Таким образом, исследование применения радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов органической эректильной дисфункцией, считается актуальной и перспективной методикой.

**Степень разработки темы исследования**

Появлением аппарата непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц, позволило исследователям выявить множество положительных эффектов при применении в различных областях медицины, что позволила внедрить методику в практическую медицину.

Аппараты для электрофизиотерапии, основанные на радиоволновой энергии, давно используются в медицинской практике, в частности, в коротковолновой терапии. Электрофизиотерапия позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома и местного воспаления, ускорить восстановительные процессы в тканях и повысить их функциональность за счет изменения скорости и объема кровотока, мышечного тонуса и эластичности тканей (за счет индуцированной гипертермии тканей) [25].

Среди методов физиотерапии обращает на себя внимание емкостная резистивная мнополярная электротерапия – неинвазивный электротемпературный метод, основанный на применении электрических токов с радиочастотой 400 кГц-450 кГц. Недавние результаты исследований, полученные in vitro, указывают на определенное влияние на клеточном уровне емкостной резистивной электротерапии – оно не ограничивается только термальным эффектом; в субтермальных дозах электрическая стимуляция оказывает влияние на пролиферативную активность клеток (доказано в рамках работы на культурах мононуклеарных клеток человеческой крови) [25]. Емкостная резистивная электротерапия в настоящее время используется в медицинской реабилитации и в спортивной медицине для регенерации тканей при лечении повреждений мышц, костей, связок и сухожилий. Ускорение восстановления после травм с применением емкостной резистивной электротерапии происходит благодаря уменьшению объема поврежденной области, а также благодаря противовоспалительному действию, аналгезии, усилению тканевого метаболизма, гиперваскуляризации и восстановлению функции тканей.

Согласно опубликованным исследованиям, основными эффектами радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц являются: стимуляция ионного обмена, восстановление физиологической проницаемости клеточных мембран, стимуляция артериального кровотока и микроциркуляции, стимуляция тканевых метаболических процессов, стимуляция пролиферации тканевых фибробластов, стимуляция регенеративной способности тканей [26].

Вышеописанные эффекты емкостной резистивной монополярной радиоволновой электротерапии могут служить основой в создании нового метода лечения органической эректильной дисфункции.

**Цели и задачи исследования**

Цель – улучшить результаты неинвазивного лечения пациентов с органической эректильной дисфункцией.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Оценить клиническую эффективность курсового лечения аппаратом непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией.
2. Оценить безопасность применения непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией.
3. Определить частоту нежелательных явлений и осложнений применения непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией
4. Определить показания и противопоказания к применению непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией, с позиций системно-структурного подхода.
5. Сформировать протокол и рекомендации по особенностям применения непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией.

**Научная новизна результатов исследования**

Впервые произведена оценка безопасности и эффективности применения радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией.

**Теоретическая и практическая значимость работы**

Продемонстрирована значимая клиническая эффективность применения непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией.

На основании анализа полученных данных подтверждена безопасность применения непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией.

 Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность Института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Анализ полученных результатов может быть важен для улучшения лечения пациентов с органической эректильной дисфункцией и внедрения их в клиническую практику. Результаты проведенных исследований используются при обучении студентов, ординаторов, врачей на повышения квалификации в Институте Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Методология и методы исследования**

Представленная на защиту научно - исследовательская работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предусматривала разработку дизайна исследования, определение объема выборки для обеспечения ее репрезентативности, подбор математических и программных средств статистической обработки полученных данных. Для проведения исследовательской работы использованы современные диагностические методы обследования и лечения пациентов.

Методология работы основана на анализе и обобщении данных информационно-аналитического поиска, охватывающих применение радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией и применения данной методики в смежных областях медицины, а также непосредственное проведение процедур с применением аппарата радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц для пациентов с органической эректильной дисфункцией, в рамках исследования**.**

**Основные положения, выносимые на защиту:**

* результаты эффективности применения радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией;
* результаты безопасности применения радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией;
* результаты разработки особенностей радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией;
* результаты исследования по определению клинических показателей, показаний, противопоказаний к проведению радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией;
* результаты оценки перспектив использования радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией.

**Достоверность научных положений и выводов**

Достоверность полученных результатов исследования радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией подтверждена многократной повторностью экспериментов с использованием рутинных и современных аналитических методов. Экспертная оценка подтвердила достоверность первичных материалов. В ходе анализа проработан максимально доступный объём литературных научных источников, как зарубежных, так и Российских авторов. Изложенные автором научные положения и полученные выводы базируются на материалах диссертации, доказаны и логичны.

**Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты работы доложены на ХХI Конгрессе Российского Общества Урологов в г. Москве в 2021 г., на конференции Московской урологической школы 2021 г., на онлайн-конгрессе Европейской ассоциации урологов в Амстердаме в 2022 г.

**Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, отражающие основные результаты диссертации, из них: 3 статьи – в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России, 1 статьи в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus. Также по теме диссертации опубликовано 2 тезиса, из них один в отдельном сборнике журнала из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России, и один тезис опубликован в издании European Urology EAU22 Supplement Journal.

**Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, проведении процедур экспериментальной методики, анализе и интерпретации результатов, критическом изучении и обобщении полученных данных. Все приводимые в диссертации экспериментальные данные получены лично автором, им же осуществлена статистическая обработка полученных в ходе экспериментальных исследований результатов, написаны главы диссертации и научные статьи. Под руководством научного руководителя сформулирована тема диссертационной работы, предложен дизайн планируемых научных исследований и проведено обобщение полученных результатов.

**Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенного исследования использованы в учебном процессе института Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт внедрения от 25.03.22). Предложенная автором методика применения радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией апробирована и института Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт внедрения от 25.03.22)

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют специальности 3.1.13. Урология и андрология (14.01.23 – Урология). Полученные результаты и обоснованные выводы выполненные автором исследования полностью соответствуют направлению научных изысканий специальности.

**Связь задач исследования с проблемным планом урологического и антологического профиля**

Выполнение диссертационной работы проводилось в рамках плана и в соответствии с тематикой научно-исследовательской работы в институте Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по теме: «Оценка эффективности и безопасности радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов органической эректильной дисфункцией».

**Статистический анализ.**

Параметрические данные представлены с применением среднего значения и стандартного отклонения (среднее ±SD); анализ проведен с использованием парного t-критерия Стьюдента, критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Краскела-Уоллиса; использовано программное обеспечение SPSS Statistics 23.0 (IBM, USA). Непараметрические данные представлены с применением медианы и межквартильного размаха (медиана; IQR). Определение корреляций между исследуемыми признаками выполнено с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимый уровень меньше 0,05.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Общая характеристика групп пациентов**

Работа носила проспективный характер, и была сделана на базе Института урологии и репродуктивного здоровья человека Федерального Государственного Автономного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», университетской клинической больницы №2.

В основу работы легли результаты обследования и лечения 61 пациента, обратившихся в урологическую клинику Первого Московского Государственного Медицинского Университета имени И.М. Сеченова с симптомами васкулогенной эректильной дисфункции в период с сентября 2020 г. по октябрь 2021 г.

## **Критерий включения**

Для участия в исследовании испытуемые должны были соответствовать следующим критериям:

1) Возраст - от 18 до 79 лет;

2) От 5 до 20 баллов по шкале МИЭФ-5;

3) Доказанная органическая эректильная дисфункция, продолжающаяся не менее 6 месяцев;

4) Пенильная артериальная недостаточность и/или венозная недостаточность, подтверждённые фармакодопплерографией сосудов полового члена (пиковая систолическая скорость (ПСС) <25 cм/сек, конечная диастолическая скорость кровотока (КДС) >5 cм/сек, индекс резистентности (ИР) <0,8);

5) Наличие постоянного полового партнера более 3 месяцев.

## **Критерии невключения пациентов в исследование:**

1. Возраст младше 18 и старше 80 лет;
2. Прием иных средств лечения эректильной дисфункции
3. Наличие признаков анатомической деформации полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони);
4. Наличие признаков активного воспаления органов мочеполовой системы;
5. Наличие верифицированных онкологических заболеваний;
6. Повреждения кожных покровов, открытые раны, ожоги на половом члене;
7. Наличие установленного водителя ритма сердца или других электронных имплантатов
8. Отсутствие либидо;
9. Наличие заболеваний, предрасполагающих к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитопения);
10. Наличие нарушений свертываемости крови;
11. Наличие опухолей (образований) в зоне действия электротерапии;
12. Наличие аневризм на пути распространения радиочастотных волн;
13. Наличие гипогонадизма;
14. Наличие тяжелой сердечно-сосудистой патологии;
15. Тромбозы, тромбоэмболическая болезнь;
16. Артериальная гипертензия (АД ≥ 170/90 мм рт. Ст.) или гипотензия (АД ≤ 90/50 мм рт. Ст.);
17. Наличие у пациента психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии; алкоголизм и наркомания в анамнезе;
18. Прием пациентами антикоагулянтов, антидепрессантов, антиандрогенов, психотропных и наркотических средств;
19. Активный туберкулез, хронические соматические заболевания в стадии обострения;
20. Состояние после проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ);
21. Отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента.

##  **Критерии исключения пациентов из исследования:**

1. Появление у пациента нестерпимой боли в области воздействия прибора.
2. Ошибочное включение в исследование.
3. Выраженное ухудшение состояния пациента из-за нарастания тяжести заболевания или присоединения другого заболевания.
4. Появление у пациента критериев невключения во время исследования.
5. Желание пациента или его законного представителя.

## **Оценка клинических данных пациентов перед включением в исследование**

Перед включением пациентов в исследование, нами применялись следующие методы исследования:

* анкетирование по опросникам МИЭФ-5, SEP, shramek;
* УЗИ пенильного кровотока с фармакологическим тестом;
* физикальное обследование с определением основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧД, температура тела);
* лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, исследование гормонального статуса, общий анализ мочи);

**Изучение жалоб, сбор анамнеза и физикальное обследование**

Все больные подробно опрашивались на предмет характера жалоб, продолжительности заболевания, имеющихся сопутствующих заболеваний и проводившегося ранее лечения.

Пациентам перед включением в исследование и после его проведения проведена оценка эректильной функции на основе опросников:

1) шкалы оценки индекса эректильной функции – МИЭФ-5;

2) шкалы оценки профиля половых отношений – опросник SEP (Sexual Encounter Profile) (оценка проводилась пациентом во время последнего полового акта перед контрольным визитом к врачу);

3) шкалы оценки ригидности полового члена – Shramek (оценка проводилась пациентом во время последнего полового акта перед контрольным визитом к врачу).

Заполнение опросников осуществлялось по правилам GCP (Good Clinical Practice), то есть без участия врача.

В ходе отбора пациентов проведен анализ сопутствующих заболеваний. Для получения более достоверной информации о терапевтической эффективности применяемой методики на время проведения процедур участниками прекращено использование препаратов ингибиторов ФДЭ-5.

**Физикальное обследование**

Полное физикальное обследование включало: осмотр кожных покровов и видимых слизистых, оценку состояния опорно-двигательного аппарата, лимфатических узлов, щитовидной железы, ЛОР-органов, аускультацию сердца и легких, исследование области живота, почек, центральной нервной системы и психики.

При физикальном обследовании мочеполовой системы пациента особое внимание уделялось половому члену (наличие фиброза, патологических узлов, функциональная длина органа (наличие «захороненного» или «перепончатого» полового члена), соблюдение правил личной гигиены (в т.ч. состояние крайней плоти), органам мошонки (размеры, консистенция, болезненность и симметрия яичек, наличие в них очаговых изменений), а также выраженности вторичных половых признаков: наличию гинекомастии, распределению жировой клетчатки и типу оволосения. В выявлении возможной сосудистой причины ЭД помогает измерение величины артериального давления и частоты пульса на периферических артериях, а также предварительный осмотр печени и нижних конечностей для выявления признаков венозного застоя.

**Ультразвуковое исследование пенильного кровотока с фармакопробой**

Перед включением в исследование и на 9-ой неделе после начала лечения всем участникам исследования выполнена ультразвуковая допплерография сосудов полового члена с фармакологической нагрузкой (алпростадил в дозе 10 мкг) с оценкой времени ответа на препарат и времени детумесценции. Ультразвуковое исследование пенильного кровотока проводилось с помощью ультразвукового сканера c датчиками 5–14 МГц с использованием: В–режима, триплексного режима и *B–flow*.

Для оценки кровотока определялись следующие показатели:

– пиковая систолическая скорость кровотока Vmaxs – максимальная скорость кровотока в систолу;

– максимальная конечная диастолическая скорость кровотока Vendd – максимальная скорость кровотока в диастолу;

– усредненная по времени максимальная скорость кровотока–TAMX–усреднение скоростных составляющих огибающей допплеровского спектра за один сердечный цикл;

– индекс периферического сопротивления – RI=(Vmaxs–Vendd)/Vmaxs;

– индекс пульсации PI=(Vmaxs–Vendd)/TAMX.

Дополнительно для оценки гемодинамических факторов эрекции использовались: прирост эректильной площади кавернозных тел в стадию тумесценции, определение градиентов пиковой систолической скорости кровотока, коэффициентов индекса пульсации KPI и периферического сопротивления KRI. Градиентные изменения линейных показателей кровотока, такие как коэффициенты максимальной скорости кровотока КVmaxs, КRI, КPI, определялись дробное отношение данного критерия в стадии тумесценции к значению в состоянии релаксации.

Обследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе исследовался базовый кровоток полового члена. На втором этапе больные принимали 10 мкг препарата Алпростадил. Через 60 минут после приема препарата пациент проводил аутомануальную стимуляцию полового члена. При достижении эрекции для контроля ее качества проводилось повторное УЗИ пенильного кровотока. После интракавернозного введения вазоактивного препарата осуществлена регистрация цифровых показателей кровотока по кавернозным артериям (КА): оценены такие показатели как пиковая систолическая скорость (ПСС, см/сек) после фармакологической нагрузки (значение более 25 см/сек считалось нормальным) [27], показатель конечной диастолической скорости (КДС, см/сек) кровотока после фармакологической нагрузки (значения не более 5 см/сек - норма) [27] и индекс резистентности (ИР) в КА после фармакологической нагрузки (норма - значения более 0,8 ) [27]. Всем пациентам выполнена УЗ-допплерография сосудов полового члена с фармакологической нагрузкой, причём одним профильным специалистом, тоже “ослеплённым”.

**Лабораторные исследования**

Обследуемым мужчинам проводились лабораторные исследования крови и мочи, включавшие обязательные анализы: гематологический и биохимический анализ крови, исследование простатического специфического антигена сыворотки крови, коагулограмму, общий анализ мочи. В случае наличия отклонения лабораторных показателей или при наличии клинических симптомов проводились такие анализы как: анализ мочи по Нечипоренко, анализ мочи в 3-порциях (2-х порциях), исследование секрета простаты и посев мочи с определением чувствительности флоры к антибиотикам.

Гематологическое исследование выполнялось больным по общепринятой методике с подсчетом формулы крови и определением количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, концентрации гемоглобина, уровня гематокрита, цветовой формулы до и после операции.

Биохимическое исследование сыворотки крови проводилось пациентам по общепринятой методике с определением уровня креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, альбумина, калия, натрия, мочевой кислоты до и после операции.

Оценка показателей свертывающей системы крови выполнялась всем пациентам по общепринятой методикедо операции. Определялось активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс, концентрация фибриногена.

Общий анализ мочи проводился всем больным по общепринятой методике с определением цвета, прозрачности, кислотности, плотности мочи, белка, глюкозы, ацетона, цилиндров, эпителия, лейкоцитов и эритроцитов в поле зрения, солей, бактерий.

Исследование мочи по Нечипоренко выполнялось по общепринятой методике с определением белка, количества лейкоцитов и эритроцитов.

При наличии лейкоцитурии всем больным проводилось бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам.

До и после лечения производилась оценка гормональных показателей пациентов, таких как: лютеинизрующий гормон (ЛГ) (норма – 1,5-9,3 мМе/мл), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (норма – 1,4-18,1 мМЕ/мл), общий тестостерон (норма – 8,4-28,7 нмоль/л), пролактин (норма – 2,64-13,13 нг/мл) и эстрадиол (0-146 пмоль/л).

**Процедура рандомизации**

Все пациенты рандомизированы на две группы в соотношении распределения 1:1. Рандомизация осуществлена с помощью веб-системы управления данными. Пациент согласно проведенной рандомизации определялся в экспериментальную группу (лечение с помощью аппарата ёмкостно-резистивной радиоволновой электротерапии с частотой 448 кГц), либо в контрольную (использование sham-электрода).

**Схема курсового лечения пациентов с органической эректильной дисфункцией с применением аппарата непрерывной емкостной** **резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц**



**Основные результаты научно- исследовательской работы**

В исследовании - две группы: экспериментальная (31 пациент) и контрольная (30 пациентов). Средний возраст пациентов: 45,1 ± 12,6 лет в экспериментальной группе, и 43,7 ± 10,5 лет – в группе контроля (р=0,152). Два пациента в группе контроля – с сахарным диабетом II типа (6,6%). 11 (35,5%) пациентов в экспериментальной группе отмечали факт курения и 3 (10%) – в группе контроля. ИМТ в экспериментальной группе – 27,4 ± 3,5; в группе контроля – 27,8 ± 5,2 (р=0,092).

Демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп сравнимы.

У всех пациентов – декомпенсированная васкулогенная эректильная дисфункция, подтверждённая ультразвуковой допплерографией с фармакологической нагрузкой: в экспериментальной группе артериогенная ЭД – у 1 пациента (3,2%), веногенная ЭД – у 30 пациентов (96,8%); В контрольной группе артериогенная ЭД – у 1 пациента (3,3%), веногенная ЭД – у 29 пациентов (96,7%).

В экспериментальной группе до лечения распределение по степеням ЭД, согласно опроснику МИЭФ-5, следующее: лёгкая степень – 7 (22,6%) пациентов, умеренная степень – 16 (51,6%) пациентов, выраженная степень – 8 (25,8%) пациентов. В группе контроля распределение по степеням: лёгкая степень – 13 (43,3%) пациентов, умеренная степень – 6 (20%) пациентов, выраженная степень – 11 (36,7%) пациентов (Таблица 1).

**Таблица 1. Распределение пациентов по степеням ЭД согласно опроснику МИЭФ-5 до лечения радиоволновой терапией и после него.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Отсутствие ЭД(>20 баллов) | Лёгкая степень(16-20 баллов) | Умеренная степень(11-15 баллов) | Выраженная степень(5-10 баллов) |
| **Экспериментальная группа (n= 31)** |
| До лечения | - | 7 (22,6%) | 16 (51,6%) | 8 (25,8%) |
| После лечения | 14 (45,2%) | 12 (38,7%) | 5 (16,1%) | - |
| **Контрольная группа (n=30)** |
| До лечения | - | 13 (43,3%) | 6 (20%) | 11 (36,7%) |
| После лечения | 1 (3,3%) | 14 (46,7%) | 9 (30%) | 6 (20%) |

Средний балл по опросникам МИЭФ-5, SEP и шкале Schramek до лечения между экспериментальной и контрольной группами (p=0,675, р=0,128 и p=0,679, соответственно) не отличается. Данные ультразвукового исследования (ПСС, КДС, ИР) справа (р=0,451; р=0,525; р=0,512 соответственно) и слева (р=0,536; р=0,380; р=0,638 и соответственно) также сравнимы между группами (Таблица 2).

Согласно опросникам МИЭФ-5 (p<0,001), SEP (p<0,001) и шкале Schramek (p<0,001) в экспериментальной группе отмечено статистически значимое увеличение среднего балла после проведенного лечения. В группе контроля статистически значимых различий не выявлено (Таблица 2).

Время ответа на препарат и время детумесценции статистически значимо различаются до начала и после проведенного лечения в экспериментальной группе (р<0,001 и р=0,009 соответственно). В то время как в группе контроля статистически значимых различий во времени ответа на препарат и времени детумесценции до и после лечения не выявлено (р=0,710 и р=0,417 соответственно) (Таблица 2).

До и после лечения в экспериментальной группе выявлено статистически значимое различие между результатами ультразвуковой допплерографии с фармакологической нагрузкой: КДС и ИР справа (р=0,001 и р=0,001; соответственно) и слева ПСС, КДС, ИР (р=0,040; р=0,001; р=0,001 соответственно). В группе контроля статистически значимых различий не выявлено (Таблица 2).

В экспериментальной группе после лечения распределение по степеням ЭД, согласно опроснику МИЭФ-5: отсутствие признаков – 14 (45,2%) пациентов, лёгкая степень – 12 (38,7%) пациентов, умеренная степень – 5 (16,1%) пациентов (Таблица 1).

В группе контроля распределение по степеням следующее: отсутствие признаков – 1 (3,3%) пациент, лёгкая степень – 14 (46,7%) пациентов, умеренная степень – 9 (30%) пациентов, выраженная степень – 6 (20%) пациентов (Таблица 1). (Таблица 1).

После лечения между экспериментальной группой и контрольной отмечено статистически значимое различие по опроснику МИЭФ-5 (20 (17 – 21) против 16,5 (10,3 – 19), p=0,017 соответственно) (Таблица 2).

Статистически значимые различия также отмечены при анализе опросника SEP: увеличение среднего балла до 4 (3 – 4) в группе лечения и 2 (2 – 3) в контрольной группе (p=0,004) (Таблица 2).

Таблица 2. Показатели до и после проведенного лечения радиоволновой электротерапией.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Экспериментальная группа****(n=31)** | **Контрольная группа****(n=30)** | **p** |
| **Показатель** | **p** | **Показатель** | **р** |
| МИЭФ-5 | до | 13 (10,3 – 15) | **<0,001\*** | 16,5 (10 – 18) | 0,987 | 0,675 |
| после | 20 (17 – 21) | 16,5 (10,3 – 19) | **0,017\*** |
| SEP | до | 2 (2 – 2) | **<0,001\*** | 2 (2 – 3) | 0,997 | 0,128 |
| после | 4 (3 – 4) | 2 (2 – 3) | **0,004\*** |
| Schramek | до | 3 (2 – 3) | **<0,001\*** | 3 (2 – 4) | 0,297 | 0,679 |
| после | 4 (4 – 5) | 3 (3 – 4) | **0,011\*** |
| Время ответа на препарат, мин | до | 65 (60 – 120) | **<0,001\*** | 60 (60 – 63,75) | 0,710 | 0,433 |
| после | 10 (10 - 15) | 15 (15 – 15) | **0,001\*** |
| Время детумесценции, мин | до | 65 (60 – 120) | **р=0,009\*** | 60 (60 – 63,75) | 0,417 | 0,433 |
| после | 120 (68,8 – 160) | 60 (45 – 60) | **<0,001\*** |
| ПСС в правой КА, см/сек | до | 45,3 ± 18,6 | 0,079 | 47,4 ± 15,3 | 0,987 | 0,451 |
| после | 51,3 ± 13,3 | 50,4 ± 17,6 | 0,967 |
| ПСС в левой КА, см/сек | до | 42,7 ± 18,1 | **0,040\*** | 51,1 ± 18,1 | 0,879 | 0,536 |
| после | 51,4 ± 16,9 | 53,4 ± 20,4 | 0,909 |
| КДС в правой КА, см/сек | до | 7,7 ± 3,8 | **0,001\*** | 6,6 ± 3,5 | 0,860 | 0,525 |
| после | 4,7 ± 3,6 | 5,5 ± 3,1 | 0,065 |
| КДС в левой КА, см/сек | до | 6,9 ± 3,8 | **0,001\*** | 7,2 ± 4,1 | 0,387 | 0,380 |
| после | 4,3 ± 3,2 | 5,9 ± 3,9 | **0,039\*** |
| ИР в правой КА | до | 0,82 ± 0,09 | **0,001\*** | 0,85 ± 0,10 | 0,557 | 0,512 |
| после | 0,89 ± 0,08 | 0,86 ± 0,09 | 0,439 |
| ИР в левой КА | до | 0,90 ± 0,06 | **0,001\*** | 0,84 ± 0,09 | 0,621 | **0,008\*** |
| после | 0,84 ± 0,09 | 0,85 ± 0,10 | 0,638 |

Результаты шкалы Schramek показывают статистически значимое увеличение среднего балла в экспериментальной группе по сравнению с группой контроля: 4 (4 – 5) против 3 (3 – 4) (p=0,011) (Таблица 2).

Время ответа на препарат и время детумесценции также статистически значимо различается между группами: 10 (10 - 15) мин. против 15 (15 – 15) мин., p = 0,001 соответственно; 120 (68,8 – 160) мин. против 60 (45 – 60) мин., р<0,001 соответственно (Таблица 2).

При оценке кровотока при УЗ-допплерографии сосудов полового члена с фармакологической нагрузкой после лечения выявлена статистически значимая разница КДС в левой КА (р=0,039) и повышение индекса резистентности сосудов полового члена в левой КА (p=0,008) между экспериментальной и контрольной группами (Таблица 2).

Корреляционный тест Спирмена выявил значимую связь между проведением радиоволновой электротерапии (448 кГц) и баллами по опросникам: МИЭФ-5 (r=0,730, p<0,001), SEP (r=0,716, p= p<0,001) и шкалой Schramek (r=0,815, p<0,001) (Таблица 3).

Таблица 3. Корреляционный тест Спирмена.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | МИЭФ-5 | SEP | Schramek |
| Факт проведения радиоволновой электротерапии | **r=0,730\*****p<0,001** | **r=0,716\*****p<0,001** | **r=0,815\*****p<0,001** |
| Возраст | r=-0,060p=0,641 | r=0,039p=0,763 | r=0,010p=0,941 |
| ИМТ | r=-0,015p=0,906 | r=0,097p=0,453 | r=-0,007p=0,954 |
| Курение | r=-0,025p=0,847 | r=0,061p=0,641 | r=0,030p=0,820 |

Данные представлены как r (коэффициент корреляции) и p (уровень значимости)

\*- статистически значимые корреляции

**Обсуждение**

Полученные в настоящей работе данные демонстрируют положительное влияние радиоволновой электротерапии с частотой 448 кГц на результаты лечения пациентов с органической ЭД: результаты опросников МИЭФ-5, SEP и шкалы Schramek выше в экспериментальной группе, нежели в контрольной. Отмечено уменьшение количества пациентов в подгруппе ЭД выраженной и умеренной степени, а также увеличение количества пациентов с лёгкой степенью ЭД и отсутствием признаков ЭД в экспериментальной группе после лечения. Также полученные результаты показывают улучшение показателей времени ответа на препарат и времени детумесценции в экспериментальной группе. При УЗ-допплерографии сосудов полового члена с фармакологической нагрузкой после лечения отмечено улучшение показателей конечной диастолической скорости и индекса резистентности в экспериментальной группе.

Метод радиоволновой электротерапии с частотой 448 кГц в урологии ранее не применялся, однако накопленный опыт его использования в медицинской реабилитации и в спортивной медицине для регенерации тканей при лечении повреждения мышц, костей, связок и сухожилий подвигло исследователей на мысль о применении методики при лечении ЭД. Согласно опубликованным исследованиям, к основным эффектам радиоволновой электротерапии с радиочастотой 448 кГц относят: стимуляцию ионного обмена, восстановление физиологической проницаемости клеточных мембран, стимуляцию артериального кровотока и улучшение микроциркуляции в зоне воздействия, стимуляцию метаболических процессов и пролиферации тканевых фибробластов, а также стимуляцию регенеративной способности тканей [23,28,29]. Рядом исследований доказано уменьшение за счёт электрофизиотерапии выраженности болевого синдрома и местного воспаления, а также ускорение восстановительных процессов в тканях и повышение их функциональности за счет изменения скорости и объема кровотока, мышечного тонуса и эластичности тканей (по причине индуцированной гипертермии тканей) [28].

Влияние описанных эффектов положительно отражается и на лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией, поскольку происходит улучшение микроциркуляции кавернозных тел, увеличение проницаемости сосудистой стенки для оксида азота и других метаболически активных веществ и улучшения репаративных процессов эндотелия кавернозных тел и пенильных сосудов.

На основании анализа полученных данных, можно сделать вывод: основной механизм улучшения эректильной функции после проведённого лечения - устранение венозной утечки; и связано это может быть с улучшением метаболических и регенеративных процессов, следствием чего является повышение эластичности сосудов и ткани кавернозных тел полового члена.

Однако, данные выводы являются нашим предположением и требуют дальнейшего подтверждения.

**Общие выводы**

1. Курсовое лечение пациентов с органической эректильной дисфункцией с применением аппарата непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц является эффективной методикой в пуле современных неинвазивных методов лечения эректильной дисфункции.
2. Курсовое лечение пациентов с органической эректильной дисфункцией с применением аппарата непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц является безопасной методикой в пуле современных неинвазивных методов лечения эректильной дисфункции.
3. Предварительная оценка эректильной дисфункции, при помощи ультразвукового исследования полового члена с фармакологической пробой с применением алпростадила является необходимой перед лечением непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией.
4. Применение емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией не вызывает никаких местных или системных нежелательных явлений и осложнений у пациентов.
5. Применение емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией рекомендована в большей степени для пациентов с лёгкой и средней степенью эректильной дисфункции и в меньшей степени с тяжелой степенью эректильной дисфункции.
6. Применения непрерывной емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией должно проводиться согласно разработанной методике и систематически (с соблюдением сроков и временных интервалов).

**Практические рекомендации**

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать об эффективном и безопасном применении емкостной резистивной монополярной электротерапии с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией. Полученные результаты исследования и разработанную в ходе исследования методику лечения пациентов с органической эректильной дисфункцией, возможно использовать как в учебном процессе, так и в практической медицине. Особо важным представляется разработанный автором протокол и обозначенные особенности проведения процедуры, что позволит расширить настоящий спектр возможных методик лечения органической эректильной дисфункции.

**Перспективы дальнейшей разработки темы**

Проведенное исследование может использоваться для последующего совершенствования практических методов лечения органической эректильной дисфункции.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации | Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль–Шукри С.Х., Еркович А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., Журавлев В.Н., Берников А.Н. | «РМЖ» №3 от 07.02.2012 [Electronic resource]. URL: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Epidemiologicheskoe\_issledovanie\_rasprostranennosti\_erektilynoy\_disfunkcii\_v\_Rossiyskoy\_Federacii/ (accessed: 03.04.2022).

2. Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence // JAMA J. Am. Med. Assoc. American Medical Association, 1993. Vol. 270, № 1. P. 83–90.

3. Korneyev I.A. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in Russian Federation men: analysis from a national population-based multicenter study // Int. J. Impot. Res. Int J Impot Res, 2016. Vol. 28, № 2. P. 74–79.

4. Али Х.М., Аляев Ю.Г. А.Г.. и др. Урология: учебник / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР Медиа. 2013. 543—558 p.

5. Kouidrat Y. et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies // Diabet. Med. Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 34, № 9. P. 1185–1192.

6. Yuan J. et al. Vacuum therapy in erectile dysfunction—science and clinical evidence // Int. J. Impot. Res. 2010 224. Nature Publishing Group, 2010. Vol. 22, № 4. P. 211–219.

7. Jiann B.P. Re: JinQiu Yuan, RenJie Zhang, ZuYao Yang, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol 2013;63:902–12 // Eur. Urol. Elsevier, 2014. Vol. 65, № 3. P. e40.

8. Hatzimouratidis K. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: an overview of the clinical evidence // Clin. Interv. Aging. Dove Press, 2006. Vol. 1, № 4. P. 403.

9. Chen L. et al. Phosphodiesterase 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Trade-off Network Meta-analysis // Eur. Urol. Elsevier, 2015. Vol. 68, № 4. P. 674–680.

10. Angulo J.C. et al. Efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis // Actas Urol. Esp. Actas Urol Esp, 2017. Vol. 41, № 8. P. 479–490.

11. Аляев Г.Ч.А. Книга: “Половые расстройства у мужчин” . 2012, 2012. 71–90 p.

12. Clavijo R.I. et al. Effects of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Sex. Med. Elsevier B.V., 2017. Vol. 14, № 1. P. 27–35.

13. Chung E., Wang J. A state-of-art review of low intensity extracorporeal shock wave therapy and lithotripter machines for the treatment of erectile dysfunction // Expert Rev. Med. Devices. Expert Rev Med Devices, 2017. Vol. 14, № 12. P. 929–934.

14. Medina-Polo J. et al. Visión global de las guías clínicas en cirugía de la disfunción eréctil: EUA-AUA // Actas Urológicas Españolas. Elsevier Doyma, 2020. Vol. 44, № 5. P. 289–293.

15. Kumaran B., Watson T. Thermal build-up, decay and retention responses to local therapeutic application of 448 kHz capacitive resistive monopolar radiofrequency: A prospective randomised crossover study in healthy adults // Int. J. Hyperthermia. Int J Hyperthermia, 2015. Vol. 31, № 8. P. 883–895.

16. Hatzimouratidis K. et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015) // J. Sex. Med. J Sex Med, 2016. Vol. 13, № 4. P. 465–488.

17. Kumaran B., Watson T. Thermal build-up, decay and retention responses to local therapeutic application of 448 kHz capacitive resistive monopolar radiofrequency: A prospective randomised crossover study in healthy adults // Int. J. Hyperth. Taylor and Francis Ltd, 2015. Vol. 31, № 8. P. 883–895.

18. Al-Mandeel M.M., Watson T. The thermal and nonthermal effects of high and low doses of pulsed short wave therapy (PSWT) // Physiother. Res. Int. 2010. Vol. 15, № 4. P. 199–211.

19. Brengelmann G. Perspective in comparisons of skin versus muscle blood flow // J. Appl. Physiol. 2011. Vol. 111, № 4. P. 1225.

20. Shah S.G.S., Farrow A. Systematic literature review of adverse reproductive outcomes associated with physiotherapists’ occupational exposures to non-ionising radiation // J. Occup. Health. 2014. Vol. 56, № 5. P. 323–331.

21. Shah S.G.S., Farrow A. Assessment of physiotherapists’ occupational exposure to radiofrequency electromagnetic fields from shortwave and microwave diathermy devices: A literature review // J. Occup. Environ. Hyg. 2013. Vol. 10, № 6. P. 312–327.

22. Pilla A.A. Nonthermal electromagnetic fields: From first messenger to therapeutic applications // Electromagn. Biol. Med. 2013. Vol. 32, № 2. P. 123–136.

23. Hernández-Bule M.L. et al. Antiadipogenic effects of subthermal electric stimulation at 448 kHz on differentiating human mesenchymal stem cells // Mol. Med. Rep. 2016. Vol. 13, № 5. P. 3895–3903.

24. Hernández-Bule M.L., Trillo M.Á., Úbeda A. Molecular mechanisms underlying antiproliferative and differentiating responses of hepatocarcinoma cells to subthermal electric stimulation // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 1.

25. Hatzichristou D. et al. Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires // J. Sex. Med. 2016. Vol. 13, № 8. P. 1166–1182.

26. Rosen R.C. et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // Urology. 1997. Vol. 49, № 6. P. 822–830.

27. Salonia A. et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health—2021 Update: Male Sexual Dysfunction[Formula presented] // Eur. Urol. 2021. Vol. 80, № 3. P. 333–357.

28. Heinonen I. et al. Regulation of subcutaneous adipose tissue blood flow during exercise in humans // J. Appl. Physiol. 2012. Vol. 112, № 6. P. 1059–1063.

29. Kumaran B., Watson T. Skin thermophysiological effects of 448 kHz capacitive resistive monopolar radiofrequency in healthy adults: A randomised crossover study and comparison with pulsed shortwave therapy // Electromagn. Biol. Med. Taylor & Francis, 2018. Vol. 37, № 1. P. 1–12.