

На правах рукописи

БУТНАРУ ДЕНИС ВИКТОРОВИЧ

**МЕСТО ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
СТРИКТУР УРЕТРЫ У МУЖЧИН**

3.1.13 - Урология и андрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Уфа
2023**

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

ГЛЫБОЧКО Петр Витальевич

Официальные оппоненты:

КОГАН Михаил Иосифович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии- андрологии), заведующий кафедрой

КОТОВ Сергей Владиславович - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра урологии и андрологии, заведующий кафедрой

КЫЗЛАСОВ Павел Сергеевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», центр урологии и андрологии, руководитель Центра

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <https://bashgmu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Г.М. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Стриктуры уретры относятся к сложным урологическим проблемам и наиболее характерны для мужчин. Их распространенность трудно оценить в виду сложности сбора материала для проведения статистического анализа, однако R.A. Santucci с соавт. (2007) установили, что стриктуры мочеиспускательного канала встречались у 0,6% в 1,5 млн. случаях в период с 1992 по 2000 г. в США. В России в настоящее время отсутствуют подобные исследования, и весьма ориентировочно можно судить исходя из данных по заболеваниям мочеполовой системы. Например, согласно «Российскому статистическому ежегоднику» (Росстат, 2018), в период с 2000 по 2017 гг. отмечается рост заболеваемости заболеваниями мочеполовой системы на 19% (с 37,6 случаев на 1000 человек до 44,8).

В развитых странах наибольшее распространение имеют ятрогенные стриктуры уретры (Palminteri E. et al., 2013; Stein D.M. et al., 2013). Расширенный анализ, проведенный M. Lazzeri с соавт. (2016), показал, что в популяции из 2302 мужчин, проходивших лечение в крупном европейском клиническом центре с 1978 по 2014 гг., большинство пациентов (38%) страдали от идиопатической стриктуры мочеиспускательного канала, 14% – травматической, 11% – ятрогенной катетерной, 10% – эндоскопической, 17% – постгипоспадийной. Следует отметить, что этиология сужения уретры не влияла значительно на результаты дальнейшего лечения. Тем не менее, в связи с ростом использования эндоскопических методов диагностики и частоты проведения хирургических операций с трансуретральным доступом прогнозируется значительный прирост в частоте встречаемости стриктур мочеиспускательного канала, что требует разработки новых подходов к их лечению, особенно в тяжелых случаях (протяженность более 4 см, предшествующее хирургическое лечение и т.д.).

Степень разработанности темы исследования

Одним из перспективных активно разрабатываемых подходов является применение решений, разработанных в рамках тканевой инженерии – конструкций, эквивалентов тканей и органов, которые позволяют восстановить морфологические и функциональные характеристики тканей в месте повреждения или патологических изменений. Ранее для этих целей в уретропластике использовались исключительно бесклеточные структуры или донорский или аутологичный материал в виде лоскутов и/или трансплантатов. Несмотря на успешные результаты в случае протяженных стриктур мочеиспускательного канала поиск альтернативных вариантов остается актуальным, так как разнообразие материалов и тканей (слизистая оболочка щеки, кожа крайней плоти и т.д.), которые можно использовать для восстановления зоны повреждения, не позволяет избежать полностью связанных с ними сложностей (ограниченная площадь участков забора материала, морбидность т.д.). Однако к настоящему времени выполнено ограниченное количество клинических исследований с применением канеинженерных конструкторов с целью восстановления проходимости уретры, которые в основном включали небольшое количество пациентов. В связи с этим необходимо проведение дальнейших испытаний для установления особенностей применения различных конструкторов и выявления оптимальных показаний для проведения операции с их использованием.

Цель исследования:

Улучшить результаты хирургического лечения пациентов со стриктурами уретры.

Задачи исследования:

1. Установить возможность создания и применения персонализированных тканеинженерных решений;
2. Разработать алгоритм выбора оперативного метода для оптимизации результатов хирургического лечения пациентов со стриктурами уретры;
3. Проанализировать эффективность широкого спектра хирургических техник (анастомотических, увеличивающих, заместительных, комбинированных) при стриктурах уретры различной этиологии, протяжённости, локализации, а также в зависимости от анамнеза пациента;

4. Определить оптимальные оперативные пособия в зависимости от этиологии, локализации и протяжённости стриктуры уретры, предшествовавшего лечения и соматического статуса пациента;
5. Разработать принцип формирования эквивалента стенки уретры;
6. Определить биосовместимость и эффективность разработанных тканеинженерных конструкторов на животных;
7. Клинически апробировать разработанные подходы к созданию эквивалента стенки уретры.

Научная новизна

Впервые разработаны эквиваленты стенки уретры на основе децеллюляризованной артерии/клеток буккального эпителия и гибридной матрицы/клеточных сфероидов, показана их биосовместимость и эффективность на модели стриктуры мочеиспускательного канала у кроликов. Впервые предложен подход к формированию многослойной эпителиальной выстилки с применением клеточных сфероидов. Впервые проведены две операции по заместительной уретропластике с использованием эквивалентов уретры на основе децеллюляризованной артерии/клеток буккального эпителия и гибридной матрицы/клеточных сфероидов. Впервые предложен алгоритм выбора метода оперативного лечения при стриктурах уретры, включающий 10 различных хирургических техник и учитывающий протяжённость и локализацию стриктуры, анамнестические данные пациента, предшествовавшее лечение.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан дизайн биоэквивалента уретры, который имел многослойную эпителиальную выстилку благодаря применению клеточных сфероидов при заселении матриц и был успешно клинически апробирован. Сформированный конструктор обладал биосовместимостью и потенциально может быть использован с целью восстановления других тканей, например мочевого пузыря или кишечника. Сформулированные практические рекомендации на основе полученного опыта применения у пациентов могут лечь в основу масштабируемой технологии формирования биоэквивалента уретры для применения в клинической практике.

Методология и методы исследования

Выделение клеток, получение материала и его характеристика, формирование тканеинженерных конструктов для уретропластики были выполнены на базе Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), операции на животных – Центрального вивария ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет).

Выводы настоящей работы сформулированы на основании результатов анализа 3 выборок пациентов: 1019 пациентов со стриктурами уретры, прооперированные в Сеченовском университете (Москва, Россия), 1242 пациентов со стриктурами луковичного отдела уретры, прооперированные в Тосканском хирургическом центре (Ареццо, Италия), и 136 пациентов со стриктурами луковичного отдела уретры, подвергшихся внутренней уретротомии в Центре реконструктивной уретральной хирургии (Ареццо, Италия).

Положения, выносимые на защиту

1. Применение междисциплинарного подхода позволяет разрабатывать биомедицинские решения в реконструктивной пластике уретры, способные расширить арсенал хирурга и подобрать оптимальную стратегию лечения пациента при стриктуре уретры;
2. Дорсальная уретропластика может применяться при большей части стриктур пенильного и луковичного отделов уретры, а также при субтотальных и тотальных стриктурах с эффективностью 81% при сроке наблюдения 60 месяцев;
3. Предложенный алгоритм позволяет обосновано определить оптимальную хирургическую технику при стриктурах уретры различной этиологии, локализации, протяжённости, а также с учётом предшествовавшего лечения и соматического статуса пациента;
4. Материал на основе децеллюляризованной артерии и гибридная матрица показали низкую иммуногенность и относительно долгий период полный резорбции (до 90 дней) в модели подкожной имплантации у крыс;

5. Разработанные биоэквиваленты уретры на основе децеллюляризованной артерии и гибридной матрицы деградировали в течение оптимального периода времени, обеспечивающего формирование de novo уроэпителиальной выстилки мочеиспускательного канала;
6. Предложенная стратегия для хирургического лечения стриктур позволяет формировать биосовместимые пациентоспецифичные импланты, которые способны восстанавливать морфофункциональные свойства стенки и диаметр просвета уретры.

Личный вклад автора в проведении диссертационного исследования

Автор самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, разработал дизайн экспериментов, провел обследование большинства пациентов со стриктурой уретры, выполнил оперативные вмешательства у животных и большинства пациентов, выполнил статистический анализ полученных результатов и подготовил материалы диссертационного исследования для печати в виде статей.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные результаты и научные положения диссертации основаны на обобщении опыта проведения хирургических операций по пластике мочеиспускательного канала, анализе и систематизации данных клинического материала и включают разработку инновационного способа лечения стриктур уретры с применением междисциплинарного подхода.

Основные положения работы доложены на заседании Московского общества урологов (Москва, 2013), пленарном заседании Российского общества урологов (Москва, 2013), Конгрессе Российского общества урологов (Санкт-Петербург, 2015; Уфа, 2016; Екатеринбург, 2017; Ростов-на-Дону, 2021), медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2015), Всероссийской конференции «Репродуктивное здоровье мужчин и женщин» (Москва, 2016), заседании Американской урологической ассоциации (Сан-Диего, 2016), Сеченовском международном биомедицинском саммите (Москва, 2017), Biofabrication (Пекин, 2017), Международной конференции по тканевой инженерии и регенеративной медицине (Сингапур, 2017), Национальном

конгрессе по регенеративной медицине (Москва, 2017), Научно-практическая конференция с международным участием и живой хирургией «Реконструктивная урогенитальная хирургия» (Москва, 2017), Международной конференции «Biomarker Research in Clinical Medicine» (Париж, 2018), Мировом конгрессе Международного общества по тканевой инженерии и регенеративной медицине (Киото, 2018), Конгрессе Общества урологов и нефрологов Республики Молдова (Кишинев, 2019), Мастер-класс с международным участием и живой хирургией «Высокие технологии в урологии и реконструктивная урогенитальная хирургия» (Москва, 2019). Выполнение работ по диссертационному исследованию было поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках соглашения №075-15-2021-596.

Внедрение результатов в практику

Результаты работы внедрены в работу урологического отделения №1 Клиники урологии им. Р.М. Фронштейна УКБ№2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Фрагменты работы включены в лекционный материал для курсантов, ординаторов и аспирантов Института урологии и репродуктивного здоровья человека и Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.13 - Урология и андрология.

Публикации

По результатам диссертационного исследования, автором опубликовано 41 научная работа, в том числе 31 работа в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для опубликовании основных результатов на соискание учёной степени доктора медицинских наук, из них 28 работ в научных изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS, получено 2 патента РФ на изобретение.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 281 листах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 32 отечественных и 204 иностранных источников. Работа содержит 12 таблиц, 159 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа состоит из двух частей: (1) первая часть посвящена разработке подходов тканевой инженерии при стриктурах уретры; (2) вторая – определению оптимального хирургического алгоритма при сужениях мочеиспускательного канала (Рисунок 1).

Первая часть работы выполнена в части выделения клеток, получения материала и его характеристики, формирования тканеинженерных конструкторов для уретропластики на базе Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), операции на животных – Центрального вивария ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), имплантация конструкторов на основе децеллюляризованной артерии и гибридной матрицы пациентам проводилась в рамках клинических исследований на базе УКБ№2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Первичная культура была выделена из образцов материала слизистой ротовой полости, взятого во время плановых операций с информированного добровольного согласия пациентов (на базе Института урологии и репродуктивного здоровья человека, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова). Непосредственно после забора материала биоптаты в условиях операционного кабинета помещали в заранее подготовленные пробирки с раствором Хэнкса, содержащего антибиотики (гентамицин, пенициллин, стрептомицин) и антимикотик (флуконазол) для первичной деконтаминации образцов (2 смены по 5 минут). Транспортировку биоптатов в лабораторию

осуществляли в пробирках объемом 50 мл со средой DMEM:F12 с добавлением гентамицина.

Монослойные культуры клеток буккального эпителия были получены с использованием эксплантационного подхода. Так, забранный материал после тщательной отмывки в стерильном растворе Хэнкса с добавлением флуконазола, гентамицина, пенициллина и стрептомицина измельчался с использованием скальпеля и/или ножниц, помещался на поверхность чашек Петри диаметром 35 мм и покрывался небольшим количеством питательной среды для первичной адгезии к поверхности.

Культивирование клеток буккального эпителия осуществляли с использованием полной ростовой среды следующего состава: DMEM:F12 с добавлением глутамина (Биолот, Россия), гентамицина (50мкг/мл; ПанЭко, Россия), инсулина-трансферрина-селенита (1:100; Биолот, Россия), эпидермального фактора роста (20нг/мл; EGF; ProSpec, Израиль) и эмбриональной телячьей сыворотки (10%; HyClone, США), - в стандартных условиях (37°C, 5% CO₂) (Zurina I. et al., 2018). Смену среды и визуальный контроль осуществляли 1 раз в 2-3 суток с использованием инвертированного микроскопа Primovert (Carl Zeiss, Германия).

Для установления фенотипа клеток использовали маркеры клеточной адгезии CD44, CD56 и CD326 и маркеры, характерные для ММСК: CD14, CD34, CD45, CD73, CD90 и CD105. Предварительно готовили суспензию клеток путем обработки монослойной культуры смесью трипсина и версена (1:1) и дальнейшего центрифугирования в течение 7 мин при 400g. К полученным образцам клеточной суспензии добавляли антитела, конъюгированные с флуоресцеина изотиоцианатом (FITC, fluorescein isothiocyanate), фикоэритрином (PE, phycoerythrin) и аллофикоцианином (APC – allophycocyanin), и инкубировали в темном месте в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем клетки вновь центрифугировали и ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере с добавлением 1% эмбриональной телячьей сыворотки. Анализ был проведен с помощью проточного цитофлуориметра Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, Inc, США).

В ходе данного этапа исследования разработана концепция тканеинженерной конструкции, ее изучение *in vitro*, апробация *in vivo* на модели крыс / кроликов и использование у пациентов.

Вторая часть исследования представляет собой когортное ретроспективно-проспективное многоцентровое клиническое исследование. Когорты были сформированы на базе УКБ№2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – 1019 пациентов; на базе Тосканского хирургического центра (Ареццо, Италия) – 1242 пациента, а также на базе Центра реконструктивной уретральной хирургии (Ареццо, Италия) – 136 пациентов (в рамках договора о научно-клиническом сотрудничестве). В исследование включались пациенты со стриктурами уретры, которым выполнялось открытое или эндоскопическое пособие по поводу сужения мочеиспускательного канала. Критерием невключения являлись пациенты, для которых единственным методом лечения было бужирование уретры, меатотомия и трансуретральная резекция шейки мочевого пузыря и отказ от подписания информированного согласия. Послеоперационное обследование проводилось через 1, 3 и 6 месяцев в течение первого года после оперативного пособия, а затем ежегодно. Если пациент не являлся на послеоперационное обследование – это служило критерием для исключения его из исследования.

Первичной конечной точкой данного исследования являлась оценка эффективности различных видов лечения пациентов со стриктурами уретры. Перед оперативным лечением проводилось обследование пациентов (стандартное клиническое обследование, урофлоуметрия, ретроградная и микционная цистоуретрография, микроскопическое и бактериологическое исследование 3 порции мочи; оценка объема остаточной мочи); дополнительно выполнялись микционная ультразвуковая цистоуретроскопия (при невозможности выполнения микционной цистоуретрографии), ультразвуковое исследование спонгиозного тела (при сложных и рецидивных стриктурах уретры), эндоскопическое исследование мочеиспускательного канала (при сложных и рецидивных стриктурах уретры).

Принятие решения о выборе метода лечения основывалось на особенностях стриктуры уретры (локализация, протяжённость, количество, наличие предшествовавшего лечения, осложнения стриктурной болезни уретры, этиология), показателях урофлоуметрии, а также на статусе пациента.

Вторая часть исследования позволила сформировать алгоритм выбора оптимального хирургического пособия при стриктурах различной локализации, протяжённости и этиологии.

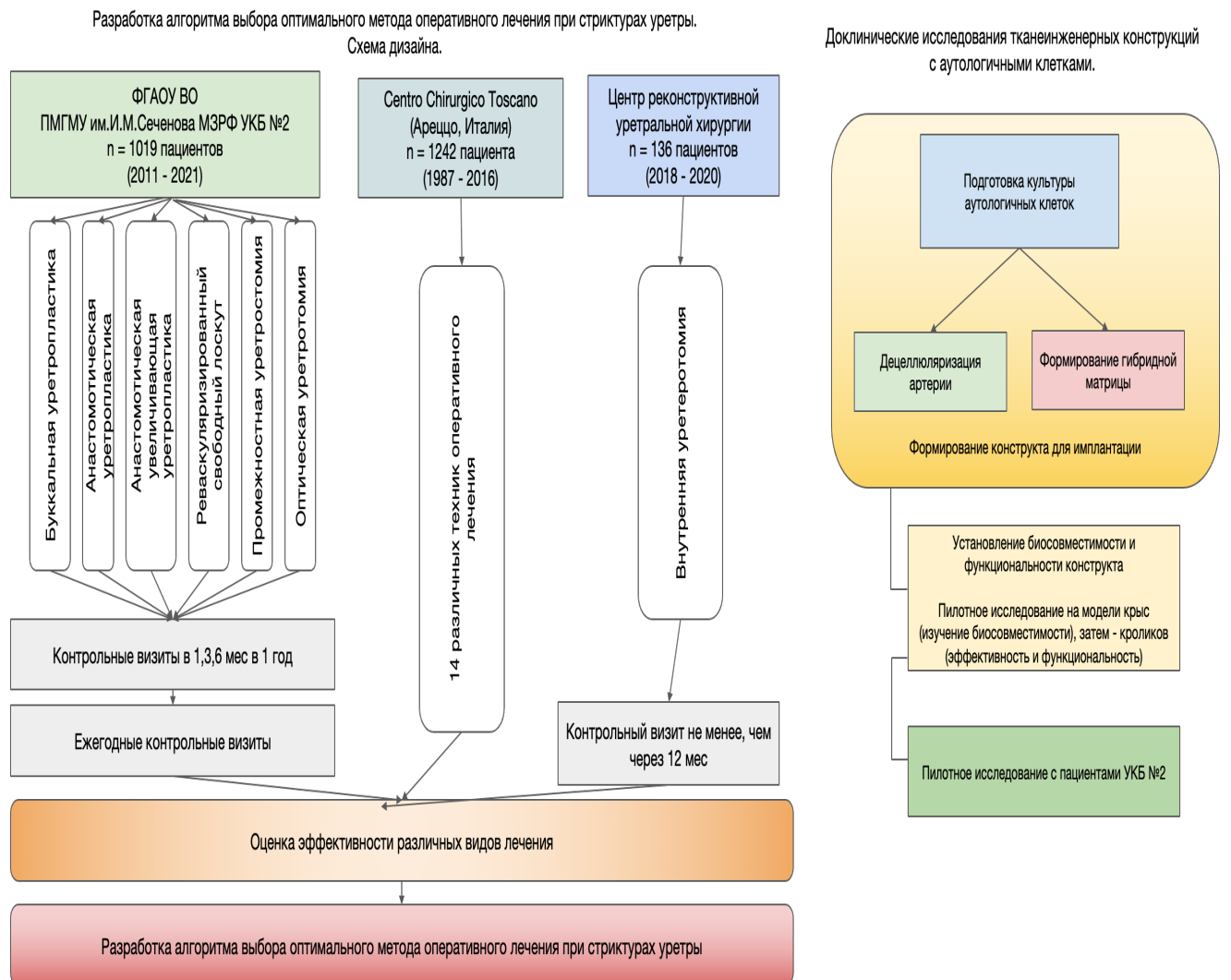


Рисунок 1 – Разработка алгоритма выбора оптимального метода оперативного лечения при стриктурах уретры. Доклинические исследования тканеинженерных конструкций с аутологичными клетками. Схема дизайна.

С целью восстановления просвета мочеиспускательного канала при стриктурах нами было предложено и испытано два дизайна биоэквивалента уретры: на основе децеллюляризованной артерии, заселенной суспензией клеток буккального эпителия, и гибридной матрицы, заселенной сфероидами из клеток буккального эпителия.

Статистическая обработка материала

Для обработки и анализа данных были использованы методики описательной статистики, а также многофакторная логистическая регрессия.

Результаты собственных исследований

(1) Экспериментальная часть

Децеллюляризованная артерия представляла собой бесклеточный экстрацеллюлярный матрикс, имеющий неоднородную структуру и состоящий из волокон коллагена с сохраненной надмолекулярной структурой, и эластина в виде внутренней и наружной мембраны и средней оболочки. Результаты гистологического исследования подтвердили высокую эффективность децеллюляризации: установлено отсутствие клеток и их фрагментов (Курков А.В. и др., 2019). МТТ-тест не выявил значимой цитотоксичности, так как наименьшая установленная жизнеспособность клеток была выше 70%. При заселении децеллюляризованной артерии суспензией клетки буккального эпителия прикреплялись к поверхности, пролиферировали и формировали выстилку с характерной эпителиальной морфологией (Рисунок 2) (Глыбочко П.В. и др., 2014). Однако клеточная плотность была достаточно низкой, многослойная эпителиальная выстилка не формировалась, что в целом трудно достижимо при использовании клеточной суспензии (Atala A., 2017).

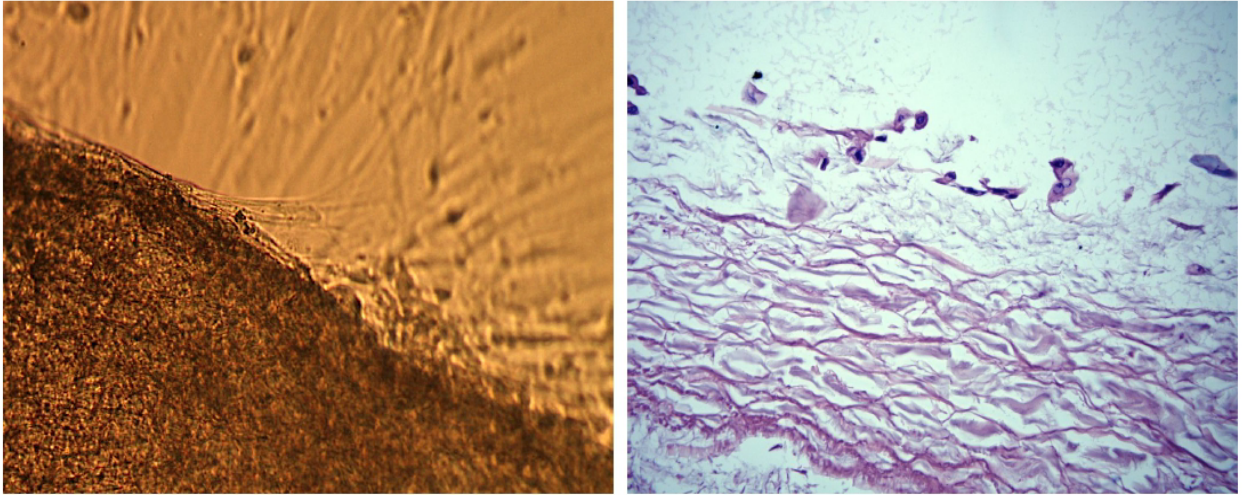


Рисунок 2 – Децеллюляризованная артерия, заселенная клетками буккального эпителия: световая микроскопия свежего (справа) и фиксированного (слева) фрагмента

Предварительно (перед уретропластикой) была установлена тканевая реакция в модели подкожной имплантации у крыс. С помощью гистологического анализа выявлено что децеллюляризованная артерия обладала очень слабой биоактивностью в виду низкой иммуногенности и довольно длительным периодом полной биodeградации (Глыбочко П.В. и др., 2014).

При проведении заместительной уретропластики с использованием децеллюляризованной артерии у кроликов (Рисунок 3) результаты гистологического анализа показали, что деградация материала через 10-30 дней была незначительной, по краям. Капсула из соединительной ткани формировалась к 30му дню вокруг имплантированного фрагмента и отделялась от его наружной поверхности небольшим пространством. Через 10 дней после операции отмечалась миграция эпителиальных клеток со стороны близлежащих тканей, формирующих эпителиальный пласт с характерными признаками уроэпителия. Через 60 дней внутренняя поверхность была полностью выстлана сформированным уроэпителием, а децеллюляризованная артерия деградировала и была инфильтрирована. Результаты уретроцистографии (Рисунок 4) показали, что спустя 1 месяц зона имплантации хорошо обнаруживалась, просвет мочеиспускательного канала сохранялся, затеков контрастного вещества не отмечалось, что свидетельствует о приживлении импланта. Уретрограммы 1 и 3

месяца послеоперационного периода не имели значимых отличий. Однако при анализе результатов исследования через 6 месяцев отмечалось формирование дивертикула в зоне имплантации при сохранении просвета уретры. Способность к самостоятельному мочеиспусканию восстанавливалась у всех животных с момента удаления катетера и до конца периода наблюдения. Признаки облитерации просвета мочеиспускательного канала не были установлены (Глыбочко П.В. и др., 2014).

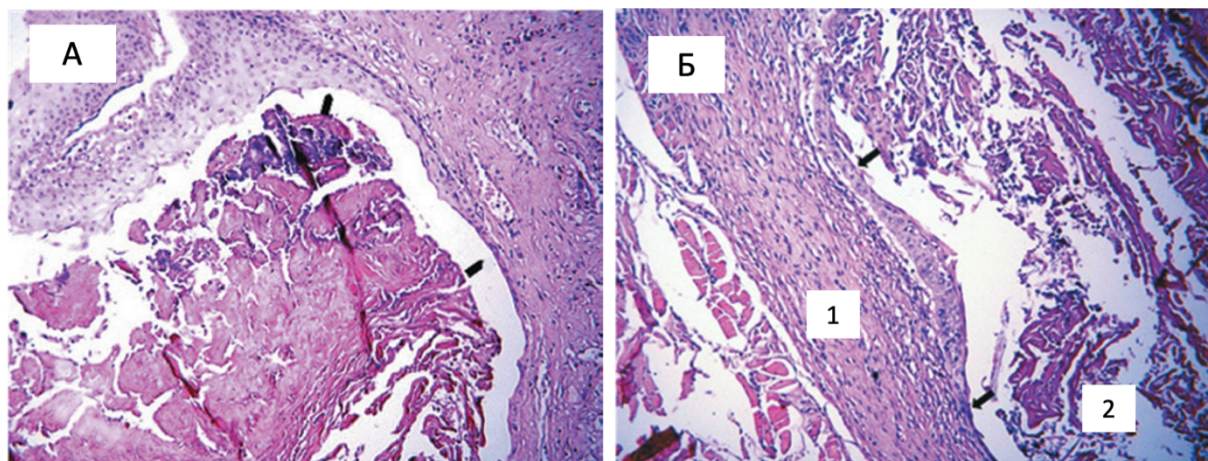


Рисунок 3 – Эффективность реконструкции дефекта уретры с помощью децеллюляризованной артерии при заместительной уретропластике у кроликов: А – 10 дней после операции, окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$; Б – 60 дней после операции, окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$.

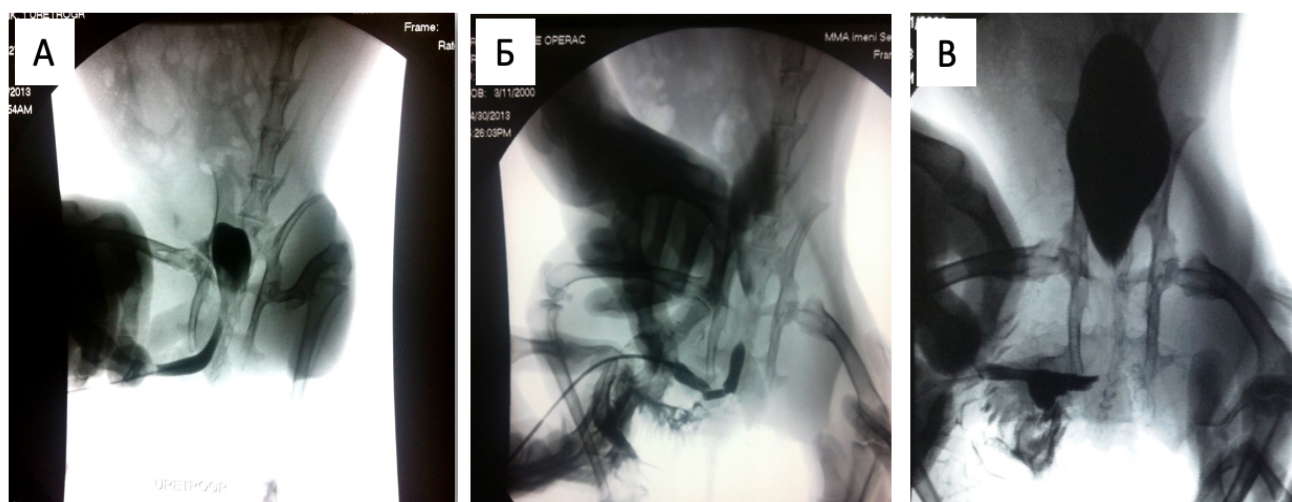


Рисунок 4 – Уретрограммы кроликов через 1 месяц (А), 3 месяца (Б) и 6 месяцев (В) после проведения заместительной уретропластики с использованием децеллюляризованной артерии

Разработанный конструктор на основе децеллюляризованной артерии, заселенной суспензией аутологичных клеток буккального эпителия, был имплантирован Пациенту Б. (Рисунок 5).

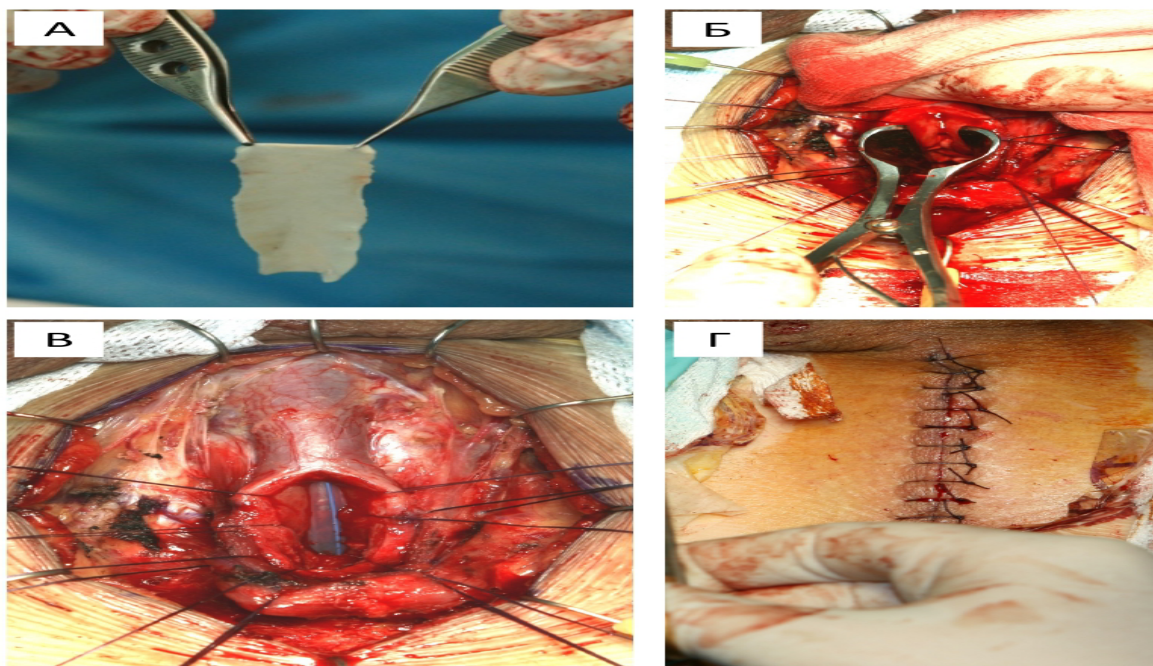


Рисунок 5 – Этапы операции: А – внешний вид конструкта на основе децеллюляризованной артерии; Б – фиксация конструкта в уретральной площадке; В – проведение уретрального катетера; Г – послойное ушивание раны.

В послеоперационном периоде особенностей не было выявлено. При проведении ретроградной уретрографии и микционной цистоуретрографии не было обнаружено в зоне операции стриктур и затеков контрастного вещества. Максимальная скорость мочеиспускания была 24,6 мл/с, средняя – 16,3 мл/с при объеме 132 мл без остаточной мочи. Через 4 месяца после операции был выявлен рецидив стриктуры уретры и проведены уретроскопия и оптическая уретротомия. Результаты уретроскопии показали, что рецидив расположен вне зоны имплантации конструкта, а именно на границе его дистальной части и нативной уретры. Затем на протяжении 8 месяцев было выполнено дважды бужирование из-за снижения интенсивности струи мочи. Через год после операции был диагностирован рецидив стриктуры луковичного отдела уретры протяженностью 0,5 см, включая зону облитерации. Была проведена повторная операция – иссечение суженного участка уретры, уретро-уретральный анастомоз (операция Хольцова). В послеоперационном периоде особенностей не выявлено. Через 10 дней после операции был удален уретральный катетер. Согласно микционной цистоуретрографии патологических изменений не было обнаружено. Спустя 5 месяцев после проведенной повторной операции ухудшение качества мочеиспускания не установлено (Рисунок 6) (Глыбочко П.В. и др., 2015).

Однако в виду неоднозначности полученных результатов заместительной уретропластики с использованием конструкта на основе децеллюляризованной артерии было принято решение по оптимизации его состава и технологии формирования, а именно замене материала на гибридную матрицу из армирующей сетки из полилактогликолида и реконструированного коллагена и использовании клеточных сфероидов.

Для достижения высокой клеточной плотности в формируемом конструкте было принято решение использовать сфероиды из клеток буккального эпителия, которые сохраняют функциональные межклеточные контакты и обладают клеточной плотностью, близкой к нативным тканям. Предварительно нами была установлена их способность к реактивации при помещении на адгезивную поверхность из дормантного состояния (Zurina I. et al., 2018). Для оценки жизнеспособности клеток в составе сфероидов и уровня оксигенации использовали прижизненное окрашивание сфероидов красителями SYTOX® Green (Invitrogen) и флуоресцентный детектор НАД(Ф)Н (Fomin M.A. et al., 2016).

До операции

После операции

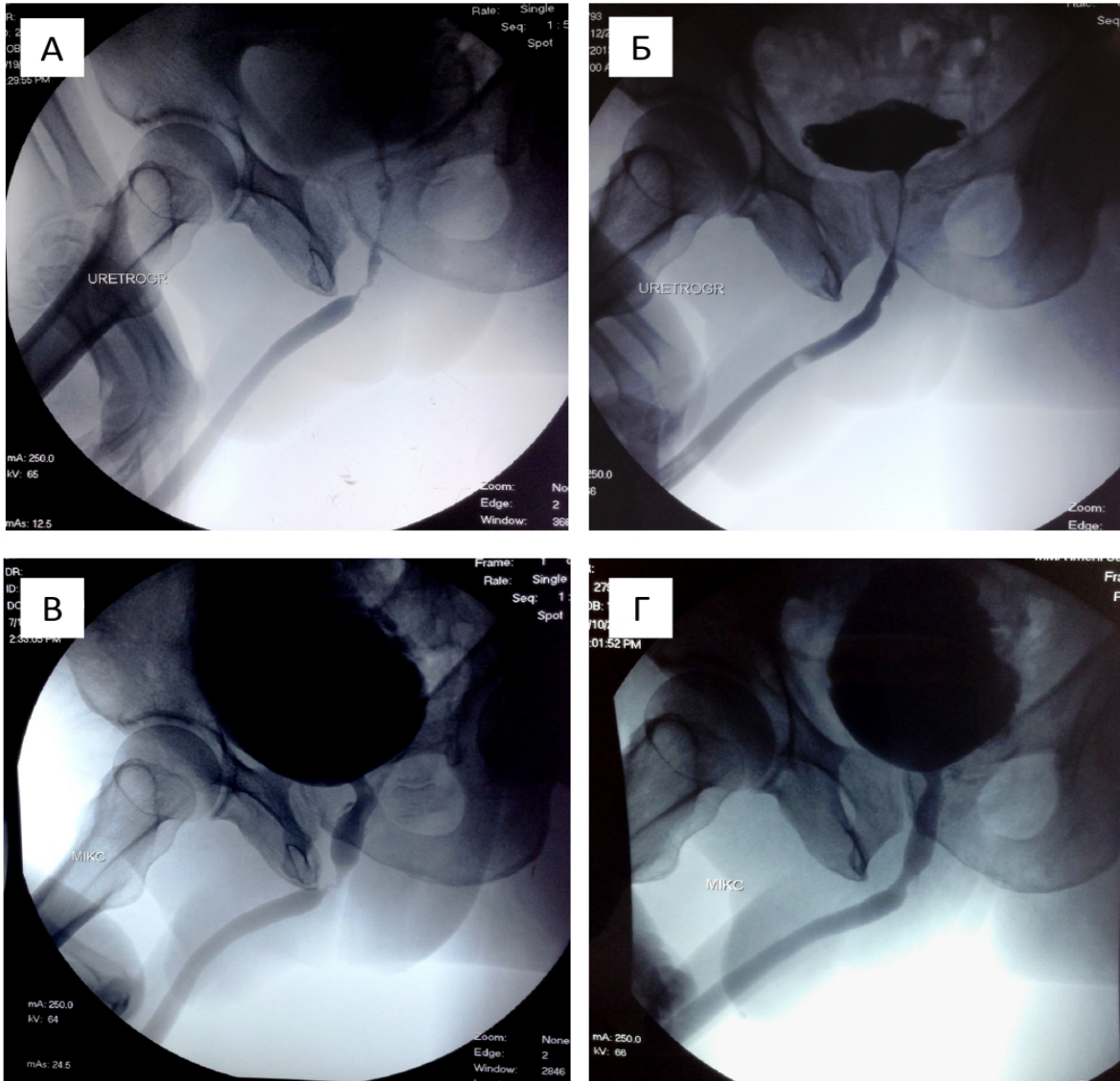


Рисунок 6 – Результаты ретроградной (А, Б) и микционной (В, Г) (цисто)уретрографии до операции (А, В) и через 28 дней после (Б, Г)

Результаты показали, что в центральной зоне сфероидов, по сравнению с периферией присутствует градиент НАДФН (Рисунок 6 А,В), что коррелирует с данными о том, что в центральной зоне сфероидов развивается гипоксия. Тем не менее, в центральной зоне присутствовали лишь единичные погибшие клетки (Рисунок 7 Б,В), что говорит о высокой жизнеспособности полученных сфероидов.

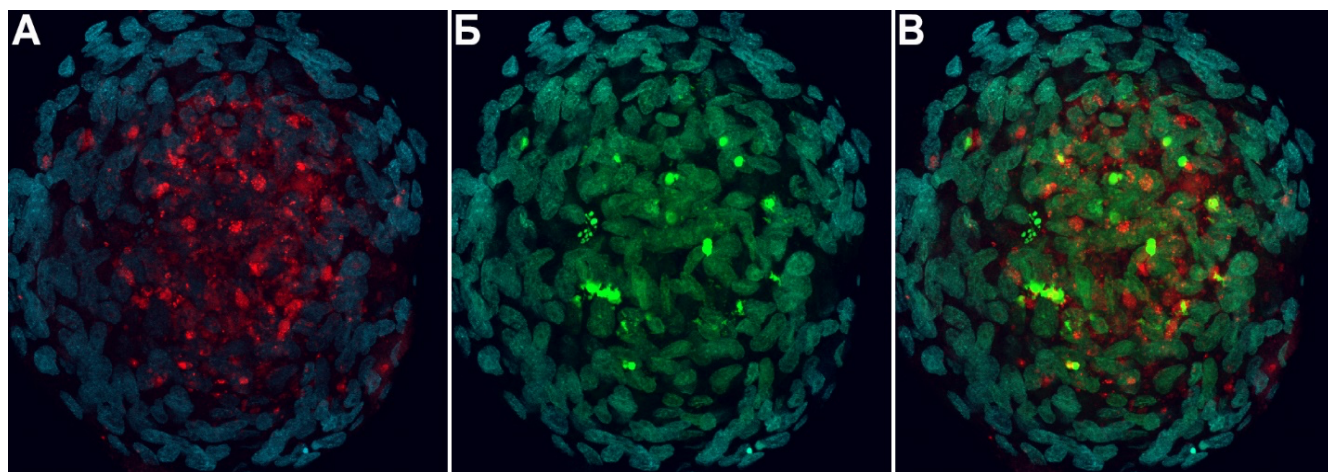


Рисунок 7 – Окрашивание индикатором НАД(Ф)Н (А) и красителем SYTOX® Green, проникающим лишь в погибшие клетки (Б). В – совмещение каналов. Ядра окрашены Hoechst 33258. Лазерная сканирующая конфокальная микроскопия

Изготовленная гибридная матрица состояла из трех слоев: внутренний слой был представлен сеткой волокон полилактогликолида, а внешние – сшитым глутаровым альдегидом коллагеном (Рисунок 8). Слои коллагена имели шероховатую поверхность с многочисленными веретеноподобными порами. Средняя толщина матрицы составила 350 мкм. Волокна полилактогликолида обеспечивали механическую поддержку и легкость манипулирования с готовым материалом, а покрытие коллагеном – клеточную адгезию и пролиферацию. Определение токсичности осуществлялось с помощью Live/Dead окрашивания и МТТ-теста. Результаты показали, что при заселении большинство мезенхимных стромальных клеток было прикреплено и равномерно распределено на поверхности матрицы через 72 часа после инокулирования (Рисунок 8). Через 24 часа мертвых клеток не наблюдалось, а через 72 часа обнаруживались лишь единичные. МТТ-тест показал отсутствие значимой цитотоксичности гибридной матрицы, так как наименьшая установленная жизнеспособность клеток была выше 70% (Рисунок 8) (Zurina I. et al., 2018).

Гибридная матрица

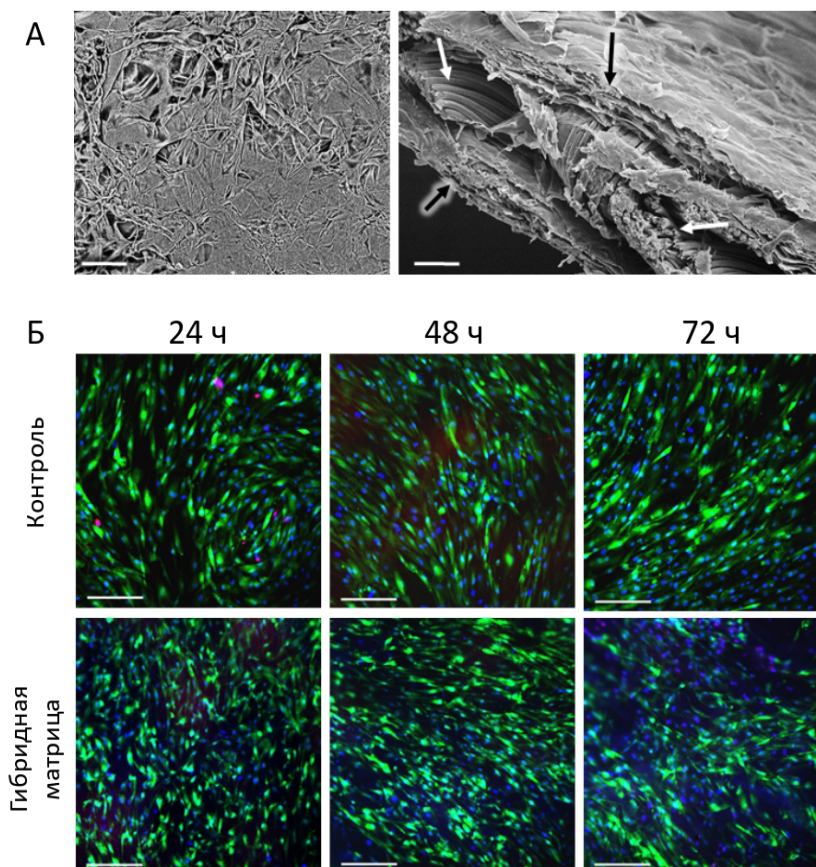


Рисунок 8 – Гибридная матрица: А – сканирующая электронная микроскопия (вид сверху и на срезе (масштабный отрезок 50 мкм). Белыми стрелками отмечены волокна полилактогликолида, черными – коллаген. Б – мезенхимные стромальные клетки на поверхности матрицы: кальцийен АМ (зеленая флуоресценция) – живые клетки, Ноеchst 33342 (синяя флуоресценция) – ядра клеток, пропидия йодид (красная флуоресценция) – мертвые клетки. В качестве контроля использовалась монослойная культура (масштабный отрезок 100 мкм)

При инокулировании гибридной матрицы сфероидами и дальнейшем культивировании в течение 7 дней было установлено с помощью сканирующей электронной микроскопией, что формировалось несколько слоев клеток с характерным эпителиальным фенотипом. Иммуноцитохимический анализ подтвердил большое количество пролиферирующих клеток и присутствие эпителиальных E-кадгерин+ межклеточных контактов. Из-за высокой клеточной плотности в сфероиде и высокой плотности сфероидов на матрице миграция клеток была ограничена, что дополнительно способствовало поддержанию эпителиального фенотипа клеток (Zurina I. et al., 2018).

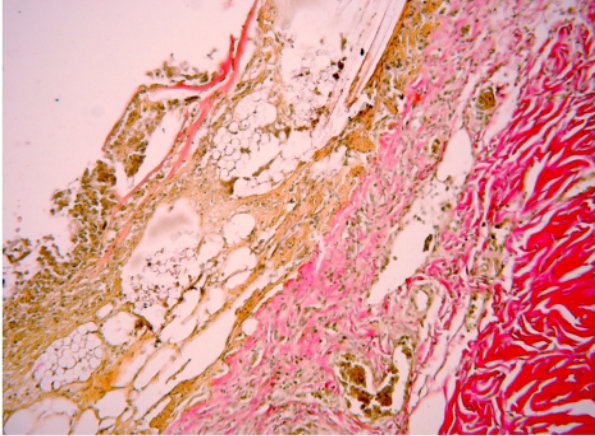
При подкожной имплантации у крыс фрагмента гибридной матрицы выявлено, что, как и децеллюляризованная артерия, она обладала низкой иммуногенностью и длительной резорбцией (Шехтер А.Б. и др., 2015).

При проведении заместительной уретропластики с использованием гибридной матрицы у кроликов гистологическое исследование выявило (Рисунок 9), что через 10 дней стенка интактной уретры, примыкающей к импланту, не имела изменений и состояла из переходного уротелия, собственной пластинки слизистой оболочки, подслизистой основы, относительно толстого слоя плотной соединительной ткани, мышечного слоя и кавернозного тела. Остатки слоя коллагена располагались местами среди фибрина в виде фуксинофильных волокнистых структур. Так, он почти полностью деградировал за исключением отдельных небольших фрагментов со стороны просвета. В зоне имплантации со стороны просвета были обнаружены нити полилактогликолида, между которыми откладывался фибрин, скапливались нейтрофилы, большинство из которых были разрушены, макрофаги и единичные гигантские клетки инородных тел. Признаков резорбции нитей полимера отмечено не было. Снаружи от фибринового слоя выявлено локальное формирование грануляционной ткани, состоящей из многочисленных кровеносных сосудов капиллярного типа, тяжей фибробластов и фуксинофильных коллагеновых волокон. К 30-му дню не было обнаружено фрагментов имплантированного материала, а внутренняя поверхность зоны имплантации (кроме середины) выстлана переходным недифференцированным уротелием, расположенным на рыхлой соединительной ткани с многочисленными сосудами и очагами инфильтрации лимфоцитами и макрофагами. Сформированная соединительная ткань имела структуру, близкую к структуре собственной пластинки слизистой оболочки в нативной уретре. У одного из животных было отмечено наличие более зрелого эпителия и подлежащей соединительной ткани. К 60-му дню внутренняя поверхность в зоне имплантации была выстлана более дифференцированным эпителием, имеющим характерное строение. Подлежащая соединительная ткань имела также структуру, близкую к нативной собственной пластинке слизистой оболочки, и сосочки. Анализ результатов уретрографии показал (Рисунок 10), что через 7 дней после операции

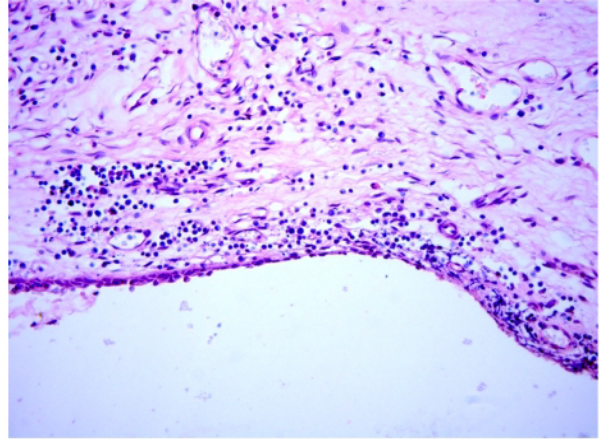
не было выявлено затеков контрастного вещества, а область фиксации не обнаруживалась. К 90 му дню только у одного животного была выявлена стриктура, однако ни у одного кролика не было отмечено формирование дивертикула уретры. Так, можно сделать заключение, что, согласно полученным результатам, гибридная матрица превосходит по своим свойствам децеллюляризованную артерию (Глыбочко П.В. и др., 2015; Kantimerov D.F. et al., 2016).

Имплантация нового типа конструкта была осуществлена Пациенту Е. (Рисунок 11). Через 6 месяцев после операции, особенностей не было выявлено; при проведении ретроградной уретрографии и микционной цистоуретрографии не обнаружено в зоне операции стриктур и затеков контрастного вещества (Рисунок 12). Тем не менее, через 40 месяцев после операции пациент обратился с жалобой на затрудненное мочеиспускание. Выделение мочи было скудным, что не позволило провести урофлоуметрический анализ. При ультразвуковом исследовании выявлено, что мочевого пузыря был с четкими ровными контурами, его содержимое однородное анэхогенное; остаточный объем составлял 180 мл. При проведении ретроградной уретрографии и микционной цистоуретрографии обнаружено сужение, просвет нитевидный (Рисунок 13). От оперативного вмешательства для восстановления просвета мочеиспускательного канала пациент отказался. Через 1 неделю после проведения осмотра был госпитализирован скорой помощью по месту жительства, поставлена цистостома.

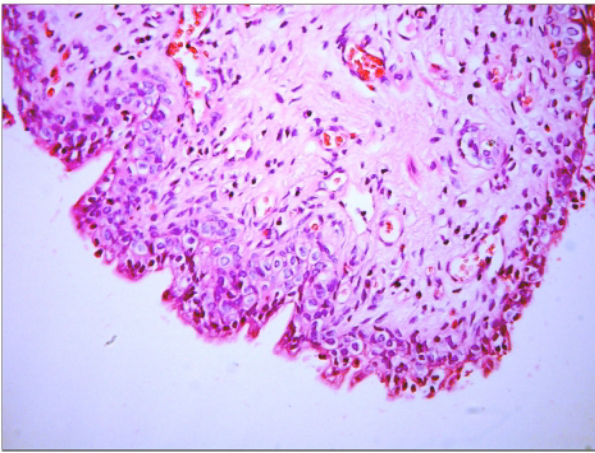
10й день



30й день



60й день



90й день

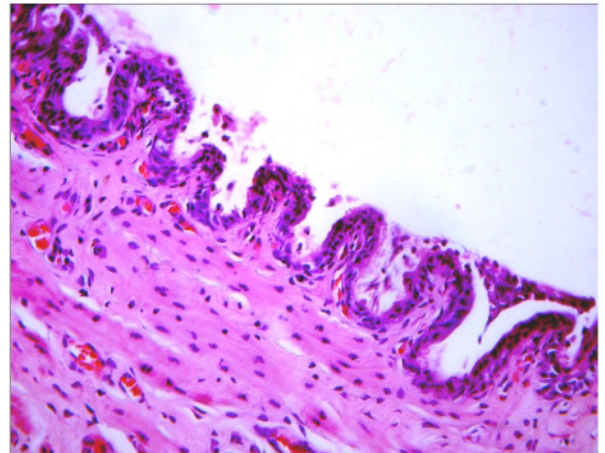
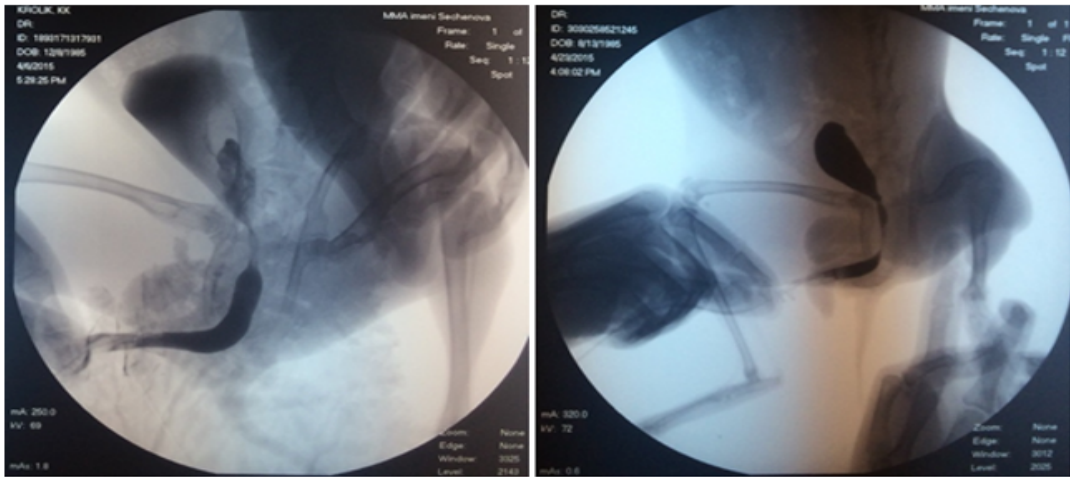


Рисунок 9 – Эффективность реконструкции дефекта уретры с помощью гибридной матрицы при заместительной уретропластики у кроликов: 10й день – окрашивание по Ван Гизону, увеличение $\times 200$, 30й, 60й, 90й дни – окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$

До операции



После операции

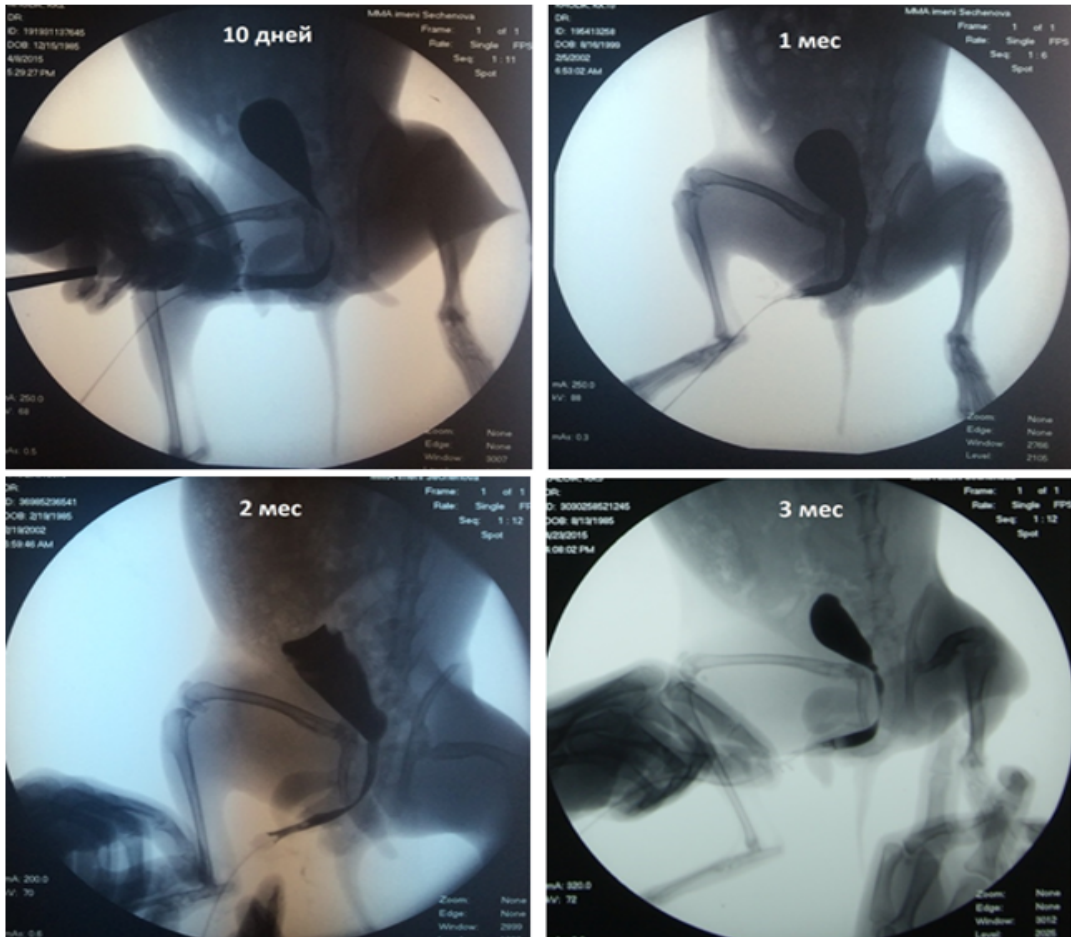


Рисунок 10 – Уретрограммы кроликов до оперативного вмешательства и через 10 дней, 1 месяца, 2 месяца и 3 месяца после имплантации гибридной матрицы

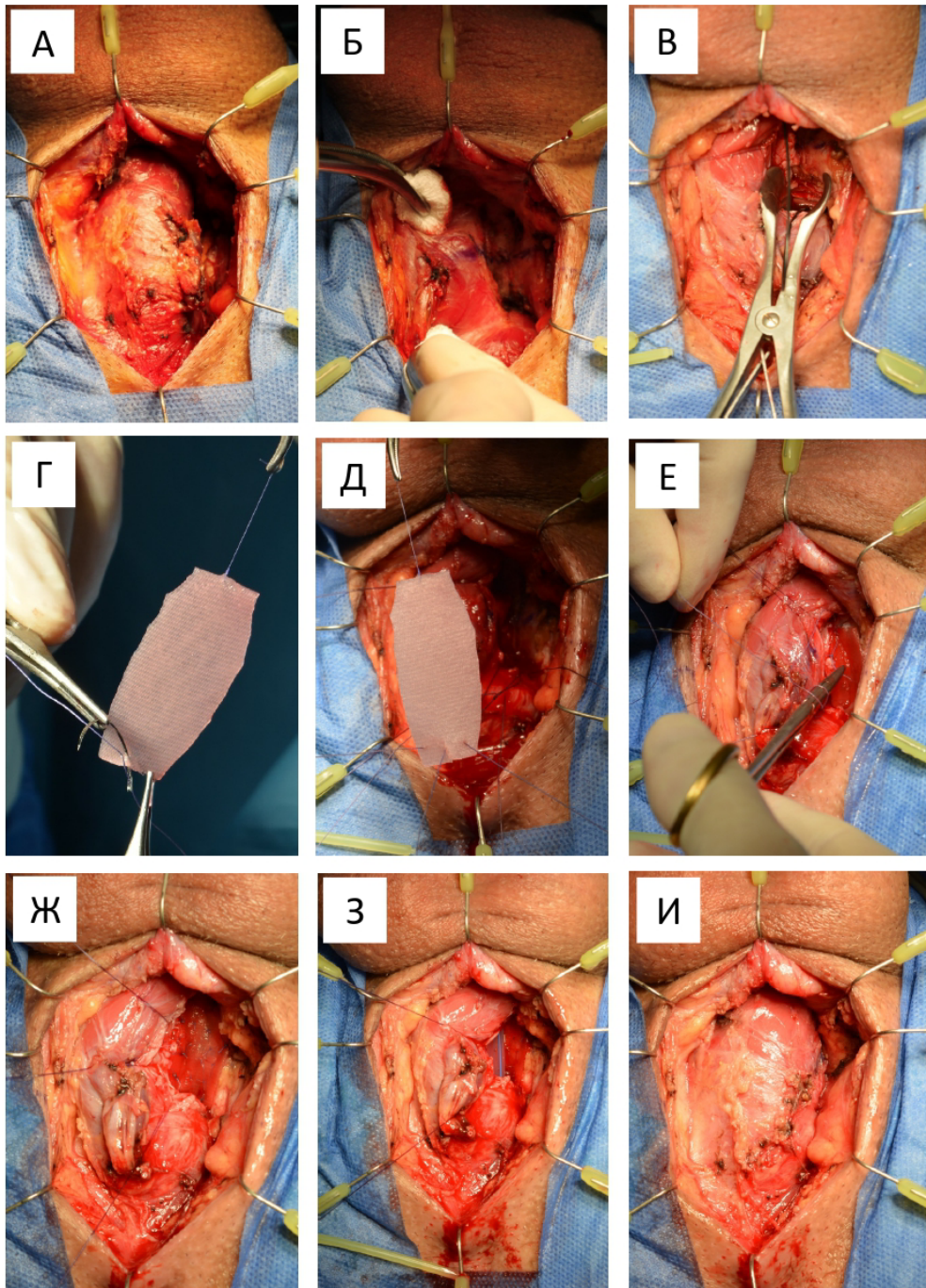
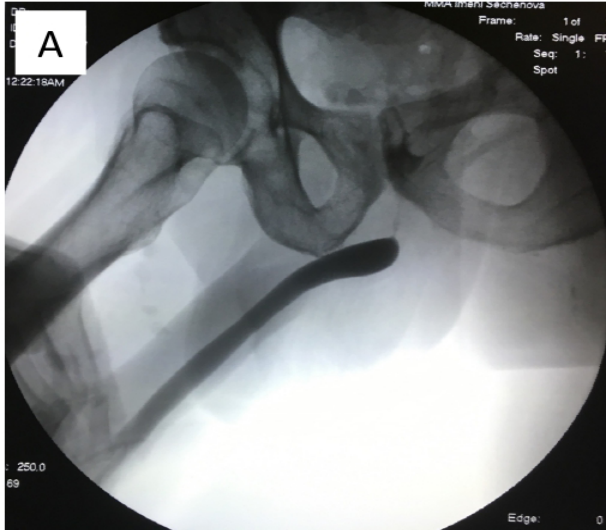


Рисунок 11 – Этапы операции: А – доступ к луковичному отделу уретры; вентральная поверхность бульбоспонгиозных мышц; Б – выделена дорсальная поверхность луковичного отдела уретры без пересечения бульбоспонгиозных мышц; В – луковичная уретра рассечена по дорсальной поверхности; носовые зеркала введены в проксимальную часть уретры; Г – внешний вид тканеинженерной конструкции на основе гибридной матрицы и аутологических буккальных сфероидов; Д – тканеинженерная конструкция в процессе фиксации тремя швами к проксимальной части уретральной площадки; Е – процесс фиксации тканеинженерной конструкции к уретральной площадке; Ж – тканеинженерная конструкция полностью фиксирована к уретральной площадке; З – проведен уретральный катетер по уретре в мочевого пузыря; И – дефект уретры восстановлен

До операции



После операции

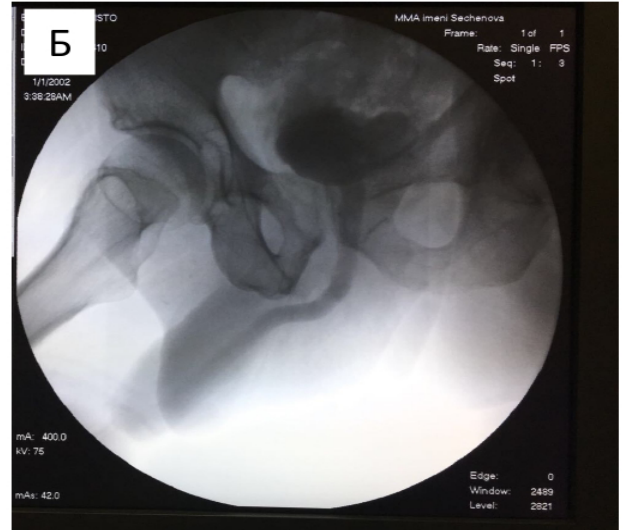


Рисунок 12 – Результаты ретроградной уретрографии до операции (А) и через 6 месяцев после (Б)

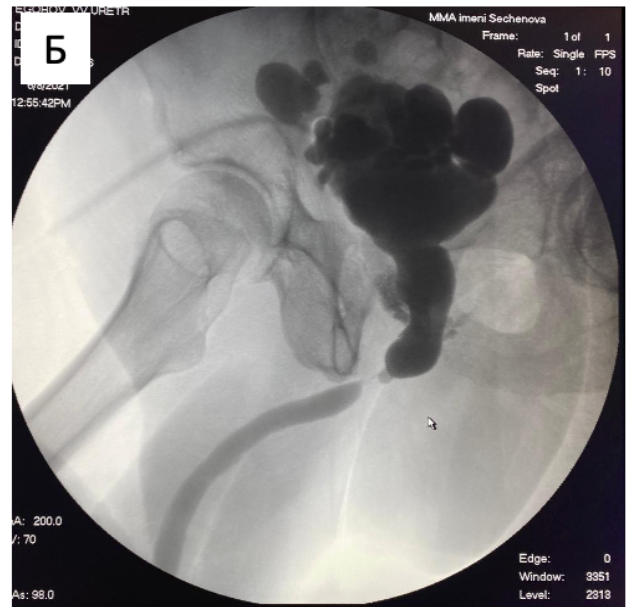
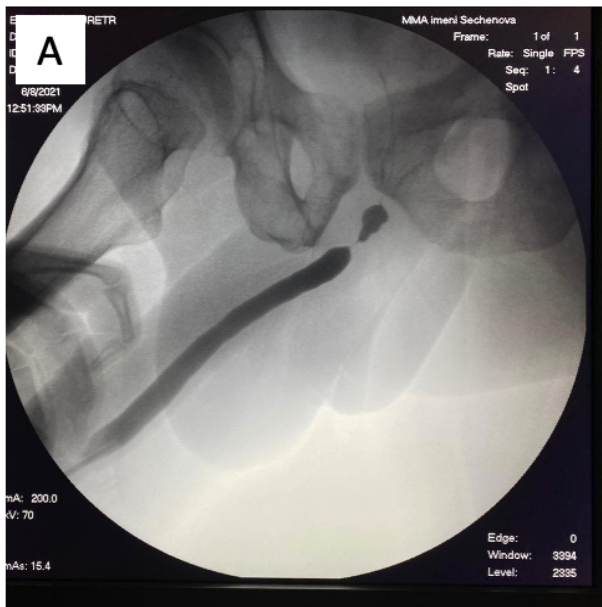


Рисунок 13 – Результаты ретроградной уретрографии (А) и микционной цистоуретрографии (Б) через 40 месяцев после операции

(2) Клиническая часть

Результаты лечения пациентов, прооперированных в Клинике урологии УКБ №2 Сеченовского Университета представлены в таблице 1. Наиболее эффективной методикой оказались анастомотические уретропластики (93% при среднем сроке наблюдения 54 месяца); причём это относится как к анастомотическим операциям при стриктурах луковичного, так и мембранозного отделов уретры. Суммарная эффективность уретропластик с использованием слизистой оболочкой ротовой полости составила 79,6%, при среднем сроке наблюдения 60,6 месяцев.

Анализ клинических данных 1242 пациентов со стриктурами луковичного отдела уретры, прооперированных в Тосканском хирургическом центре (Ареццо, Италия) показал, что эффективность лечения зависела от совокупности факторов. Идиопатические стриктуры уретры были выявлены у 783 пациентов из 1242 (63%), стриктура вследствие установки уретрального катетера у 167 пациентов (13,4%), стриктура в следствие трансуретральных вмешательств у 145 пациентов (11,8%), вследствие травмы – 121 пациент (9,7%), постинфекционные стриктуры – 15 (1,2%). Средняя протяжённость стриктуры составила 4 см (от 1 до 8 см).

Следует отметить, что у 872 пациентов (из 1242) ранее было проведено то или иное хирургическое вмешательство, связанное со стриктурой уретры. Среднее время наблюдения составило 103 месяца (от 12 до 362). Результаты лечения у 916 пациентов (73,8%) расценивались как успешные и у 326 (26,2%) как неудачные (Таблица 2).

Таблица 1 – Характеристика пациентов с указанием вида пособия по поводу сужения мочеиспускательного канала

Вид операции	Кол-во пациентов	Средний возраст, лет	Пол		Эффективность, %	Средний срок наблюдения, месяцев
			Жен	Муж		
Буккальная уретропластика	265	51,5±16,6	1	264	79,6	60,6
Дорсальная	204	52,4±16,3	1	203	81	60
Вентральная	31	51,1±16,6	0	31	80	65
По Asopa	11	50,4±15,9	0	11	82	64
Дорсальная по Kulkarni и Varbagli	15	52,0±17,3	0	15	80	65
Второй этап двухэтапной пластики уретры	4	51,6±16,9	0	4	75	49
Анастомотическая уретропластика	34	52,6±16,0	0	34	93	54
Операция Хольцова	21	53,3±16,0	0	0	90	61
Уретро-простатический анастомоз	9	50,4±15,7	0	0	89	64
Уретропластика без пересечения спонгиозного тела	4	54,1±16,3	0	0	100	37
Анастомотическая увеличивающая уретропластика	4	54,1±19,8	0	4	78	53
Восстановление уретры с использованием кожно-фасциального лоскута крайней плоти и слизистой оболочки ротовой полости	9	49,4±14,8	0	9	89	37
Промежностная уретростомия	4	73,7±3,4	0	4	100	67
Внутренняя оптическая уретротомия	703	62,5±12,8	3	700	***	***
ИТОГО	1019	59,3±15,0	4	981	87,9	54,3

* С момента интубации; ** Включены уретроскопия и установка струны-проводника; *** Не входило в задачи исследования

Таблица 2 – Эффективность операций, выполненных различными хирургическими методиками

№	Хирургическая методика	Количество пациентов (%)	Эффективность (%; время наблюдения)
1	Внутренняя уретротомия холодным ножом	348 (28)	230 (66,1; 62 мес)
2	Анастомоз конец-к-концу (Barbagli G. et al., 2007)	213 (17,1)	183 (85,9; 181 мес)
3	Увеличивающая дорсальная анастомотическая уретропластика кожным лоскутом (Guralnick M.L. et al., 2001)	10 (0,8)	2 (20; 234 мес)
4	Увеличивающая дорсальная анастомотическая уретропластика лоскутом слизистой оболочки щеки (Guralnick M.L. et al., 2001)	25 (2)	18 (72; 162 мес)
5	Дорсальная буккальная уретропластика (inlay) (Asopa H.S. et al., 2001; Barbagli G. et al., 2016)	37 (3)	29 (78,4; 45 мес)
6	Дорсальная буккальная уретропластика (onlay) (Barbagli G. et al., 1996)	25 (2)	17 (68; 134 мес)
7	Дорсальная уретропластика кожным лоскутом (Barbagli G. et al., 1996)	33 (2,6)	19 (57,6; 241 мес)
8	Односторонняя буккальная уретропластика (Kulkarni S. et al., 2009)	15 (1,2)	7 (46,7; 103 мес)
9	Двухэтапная уретропластика (Palminteri E. et al., 2002)	73 (5,9)	39 (53,4; 152 мес)
10	Латеральная буккальная уретропластика (Barbagli G. et al., 2005)	6 (0,5)	5 (83,3; 211 мес)

Продолжение Таблицы 2

11	Круговая заместительная буккальная уретропластика (Barbagli G. et al., 2003)	12 (1)	7 (58,3; 182 мес)
12	Вентральная буккальная уретропластика (Hunter W. et al., 1996)	422 (34)	345 (81,7; 91 мес)
13	Вентральная только + дорсальная буккальная уретропластика (inlay)	16 (1,3)	14 (87,5; 33 мес)
14	Увеличивающая вентральная анастомотическая уретропластика лоскутом слизистой оболочки щеки (El-Kassaby A.W. et al., 2008)	7 (0,6)	1 (14,3; 158 мес)
	Всего	1242	916 (73,8)

Эффективность лечения у пациентов с первичной стриктурой уретры составила 77,3%, а у пациентов, ранее перенесших какое-либо лечение по поводу стриктуры уретры – 72,2%; и только у пациентов, которые перенесли более 2 уретротомий эффективность, оказалась менее 70% (67,6%). Эффективность лечения резко снижалась при сроке наблюдения более 20 лет, а частота рецидивов оказалась наиболее высокой в первые 2 года после оперативного лечения. Не было выявлено статистически значимых различий в возрасте пациентов с рецидивом стриктуры и успешной операцией: средний возраст при рецидиве составил $41,9 \pm 16,11$ лет против $42,50 \pm 16,36$ лет у пациентов без рецидива ($p = 0,564$). При этом средняя протяженность стриктуры уретры оказалась меньше в группе без рецидива, и эти различия статистически достоверны: $2,76 \text{ см} \pm 1,42$ (без рецидива) vs. $3,03 \pm 1,52$ (с рецидивом) ($p = 0,009$).

Многофакторный анализ на основе логистической регрессии представлен в таблице 3. Длина стриктуры уретры является независимым предиктором развития рецидива ($p < 0,0001$ (доверительный интервал 1,146–1,509)). В то же время анастомотическая уретропластика, а также вентральная и дорсальная пластика с использованием слизистой оболочки ротовой полости также оказались независимыми предикторами успешного исхода.

Таблица 3 – Многофакторный анализ

Многофакторная логическая регрессия	Значение <i>p</i>	ОШ	95% ДИ для ОШ	
			НГ	ВГ
Техника				
Внутренняя уретротомия холодным ножом	Реф.	1	–	–
Анастомоз конец-к-концу	< 0,0001	0,335	0,210	0,532
Увеличивающая дорсальная анастомотическая уретропластика кожным лоскутом	0,040	5,405	1,082	27,013
Увеличивающая дорсальная анастомотическая уретропластика лоскутом слизистой оболочки щеки	0,071	0,416	0,160	1,078
Дорсальная буккальная уретропластика (inlay)	< 0,0001	0,183	0,073	0,460
Дорсальная буккальная уретропластика (onlay)	0,024	0,326	0,123	0,863
Дорсальная уретропластика кожным лоскутом	0,644	0,826	0,367	1,859
Односторонняя буккальная уретропластика	0,896	0,926	0,294	2,917
Двухэтапная уретропластика	0,243	0,683	0,360	1,295
Латеральная буккальная уретропластика	0,155	0,202	0,022	1,829
Круговая заместительная буккальная уретропластика	0,641	0,745	0,217	2,559
Вентральная буккальная уретропластика	< 0,0001	0,198	0,123	0,317
Вентральная только + дорсальная буккальная уретропластика (inlay)	0,002	0,084	0,017	0,409
Увеличивающая вентральная анастомотическая уретропластика лоскутом слизистой оболочки щеки	0,117	5,686	0,646	50,027
Этиология				
Неизвестно	Реф.	1	–	–
Катетер	0,371	1,199	0,806	1,783
Инструментально	0,223	1,295	0,855	1,964
Травма	0,122	0,659	0,388	1,118
Конгенитальное	0,342	2,219	0,429	11,493
Инфекция	0,433	0,579	0,148	2,265
Радиотерапия	0,814	1,331	0,123	14,356
Протяженность	< 0,0001	1,315	1,146	1,509
Предшествующее лечение				
Отсутствует	Реф.	1	–	–
Дилатация	0,887	1,059	0,480	2,339
Уретротомия	0,246	1,243	0,861	1,796
Уретропластика	0,493	1,362	0,564	3,290

Примечание. ВГ – верхняя граница; ДИ – доверительный интервал; НГ – нижняя граница; ОШ – отношение шансов

Анализ клинических данных 136 пациентов с первичными стриктурами луковичного отдела уретры, подвергшихся внутренней уретротомии в Центре реконструктивной уретральной хирургии (Ареццо, Италия) (Barbagli G. et al., 2020), с целью оценки безрецидивного периода был проведен с использованием кривых Каплана-Мейера (Рисунок 14). Многопараметрическая регрессия Кокса применялась для оценки ассоциации предикторов (возраст, индекс массы тела, диабет, курение в анамнезе, этиология, тип и продолжительность стеноза, предоперационная максимальная скорость потока мочи) с риском рецидива стриктуры уретры.

Результаты описательной статистики представлены в таблице 4. Протяжённость стриктуры 1-2 см была выявлена у 60 пациентов (45%), 2-3 см у 55 пациентов (40%) и 3-4 см у 21 пациента (15%). Средний срок наблюдения составил 55 месяцев. При сроке наблюдения 5 лет эффективность составила 57%. Однофакторный анализ выявил следующие закономерности: сахарный диабет, неидиопатическая этиология стриктуры, протяжённость стриктуры 3-4 см и предоперационная скорость мочеиспускания были статистически достоверно связаны с повышенным риском развития рецидива стриктуры уретры. Далее эти предикторы были подвергнуты многофакторному анализу, в результате которого, только предоперационная скорость мочеиспускания была статистически достоверно связана с повышенным риском развития стриктуры уретры (Таблица 5). Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от предоперационной максимальной скорости мочеиспускания (группа №1: менее 5 мл/с; группа №2: 5–8 мл/с; группа №3: более 8 мл/с). На рисунке 13 представлено распределение безрецидивных периодов в трёх группах: 31% (группа №1), 53% (группа №2) и 83% (группа №3); эти различия статистически достоверны ($p < 0,00001$). Аналогичные взаимосвязи выявлены при анализе безрецидивных периодов при распределении пациентов на группы в соответствии с протяжённостью стриктуры уретры: 1-2 см – 71%, 2-3 см – 51%, 3-4 см – 39%. Из 51 пациента, у которых развился рецидив – 32-м выполнена повторная оптическая

уретромию с эффективностью 37,5%; 19-ти – буккальная уретропластика с эффективностью 94,7%.

Таблица 4 – Характеристика пациентов, подвергшихся эндоскопической уретротомии при стенозе переднего отдела уретры

Параметр	Значение
Возраст, года	37 (25-48)
Индекс массы тела, кг/м ²	24 (23-27)
Табакокурение	
Да	82 (60)
Нет	33 (25)
Бывший	21 (15)
Диабет	
Да	130 (96)
Нет	6 (4)
Тип стеноза	
Облитерирующий	53 (39)
Необлитерирующий	83 (61)
Этиология	
Идиопатическое	110 (81)
Инструментальное	11 (8)
Катетер	14 (10)
Инфекция	1 (1)
Протяженность	
1-2 см	60 (45)
2-3 см	55 (40)
3-4 см	21 (15)
Дооперационная максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	6,8 (5,0-9,1)
Срок наблюдения в постоперационном периоде, мес	55 (36-92)

Примечание. Для непрерывных переменных представлены медианные значения с интерквартильным диапазоном, для качественных – количество с процентом соотношением

Таблица 5 – Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса, предсказывающий успешность уретротомии при стенозе переднего отдела уретры

Переменная	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	Значение <i>p</i>	ОР (95% ДИ)	Значение <i>p</i>
Возраст, года	1,01 (0,99-1,03)	0,3	–	–

Продолжение Таблицы 5.

Индекс массы тела, кг/м ²	1,00 (0,91-1,10)	0,9	–	–
Диабет				
Нет	Реф.	–	Реф.	–
Да	3,25 (1,16-9,07)	0,024	1,83(0,55-6,08)	0,3
Табакокурение				
Нет	Реф.	–	–	–
Да/бывший	1,18 (0,68-2,07)	0,6	–	–
Этиология				
Идиопатическое	Реф.	–	Реф.	–
Неидиопатическое	1,89 (1,02-3,51)	0,043	1,49(0,74-2,99)	0,3
Тип стеноза				
Необлитерирующий	Реф.	–	–	–
Облитерирующий	1,45 (0,81-2,59)	0,2	–	–
Протяженность				
1-2 см	Реф.	–	Реф.	–
2-3 см	1,60 (0,85-3,01)	0,15	1,17(0,60-2,28)	0,6
3-4 см	2,37 (1,09-5,12)	0,029	1,83 (0,83-4,04)	0,13
Дооперационная максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	0,73 (0,64-0,84)	< 0,0001	0,76 (0,66-0,86)	< 0,0001

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков

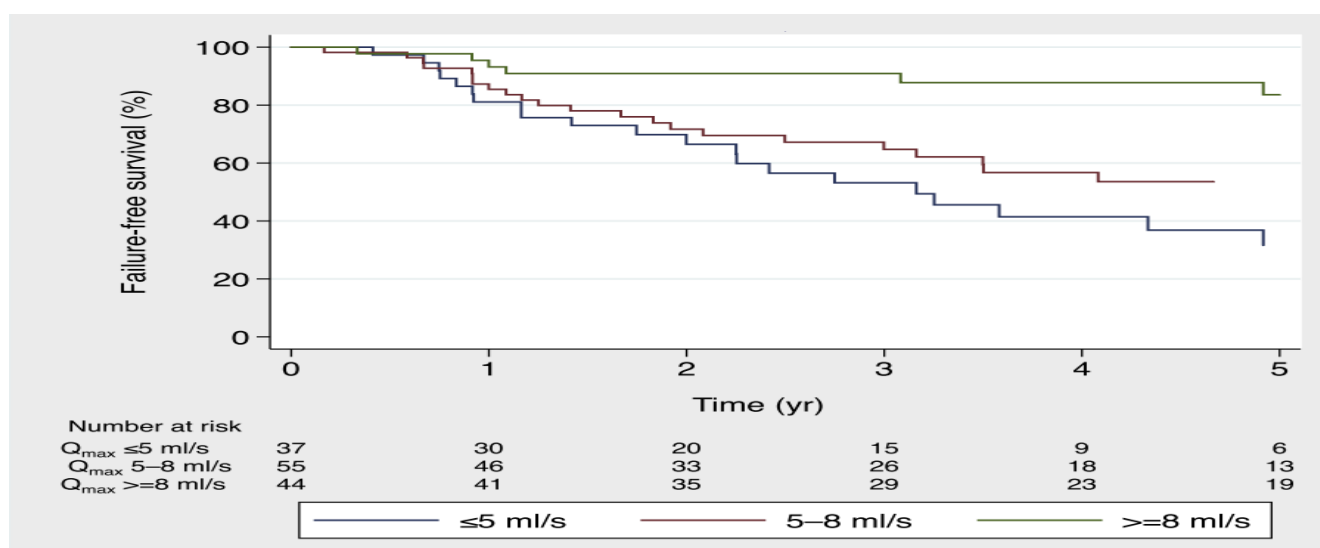


Рисунок 14 – График Каплана-Мейера, описывающий выживаемость с отсутствием неблагоприятных исходов в соответствии с дооперационной максимальной скоростью мочеиспускания (Q_{\max}) при урофлоуметрии (5 vs 5-8 vs ≥ 8 мл/с)

Следует особо отметить, что успешное ведение пациентов со стриктурами уретры зависит не столько от типа хирургического вмешательства, сколько от процесса выбора хирургической тактики. Так, может быть предложен следующий алгоритм выбора хирургической тактики при стриктурах уретры (Рисунок 15). Он не является исчерпывающим, так как основан на результатах собственных исследований и хирургического опыта. В частности, отсутствует указание на этапные операции, а также на анастомотическую уретропластику без пересечения спонгиозного тела в силу незначительного количества таких оперативных пособий (по 4 операции).

Наибольшее количество методов оперативного пособия рассматривается при стриктурах луковичного отдела уретры (5 хирургических техник). В случае короткой (до 2 см) стриктуры луковичной уретры травматической этиологии (тупая травма промежности) можно использовать резекцию уретры с концевым анастомозом (операция Хольцова; анастомотическая уретропластика). Эффективность такого лечения превышает 90%. Если протяжённость посттравматической стриктуры превышает 2 см, то мы предлагаем применить анастомотическую увеличивающую уретропластику, при которой также иссекается рубцово-изменённый участок уретры, но для снижения риска натяжения в области анастомоза используется трансплантат слизистой оболочки щеки.

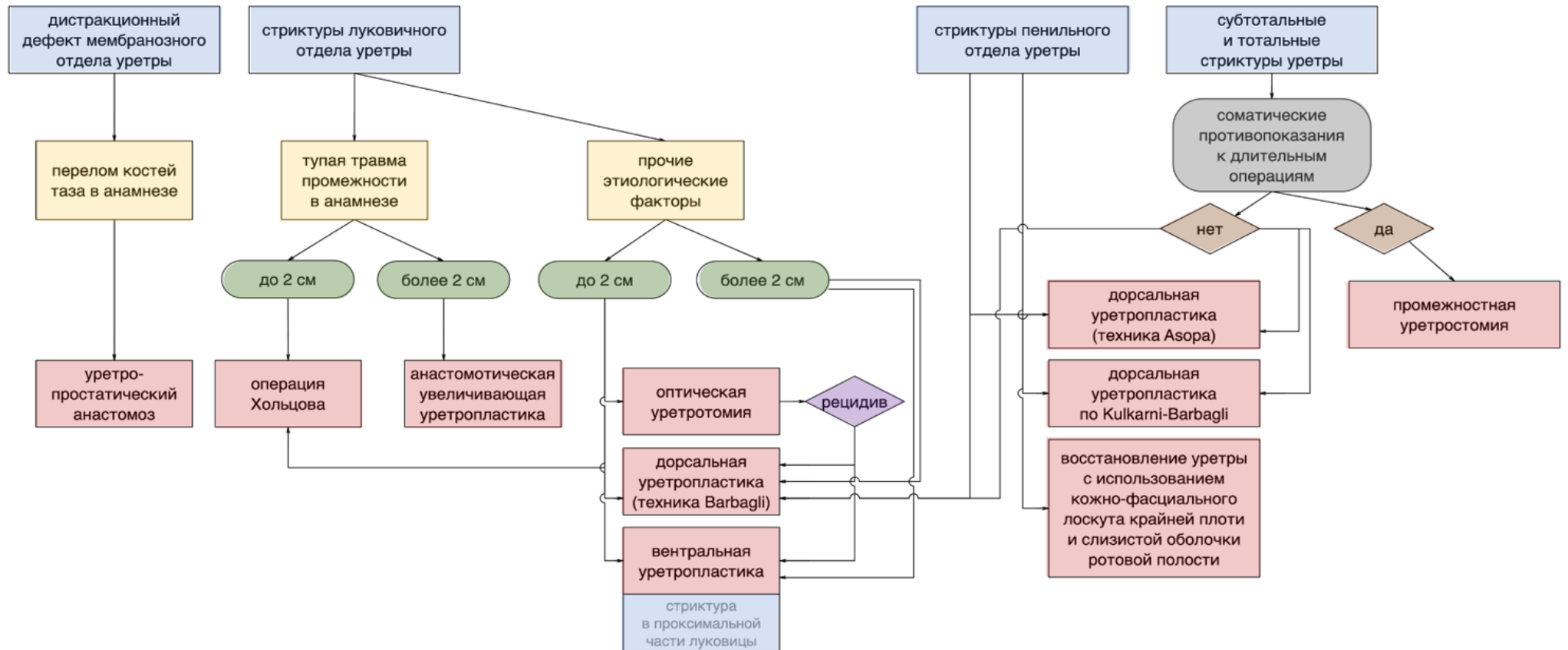


Рисунок 15 – Алгоритм выбора метода оперативного лечения при стриктурах уретры

В случаях нетравматической этиологии стриктур луковичного отдела уретры предлагается следующий подход:

- При коротких стриктурах (до 2 см) можно рассматривать три хирургические техники: оптическая уретротомия, дорсальная или вентральная уретропластика. Во всех случаях аугментационной уретропластики в качестве трансплантатов мы использовали слизистую оболочку ротовой полости;
- Оптическую уретротомию целесообразно использовать при первичных стриктурах. В случае возникновения рецидива мы рекомендуем рассматривать аугментационную уретропластику (дорсальная/вентральная);
- Вентральная уретропластика наиболее показана в тех случаях, когда стриктура локализуется в проксимальной части луковичного отдела уретры. Это связано с тем, что в этой части уретры спонгиозное тело наиболее выражено именно по вентральной поверхности, что обеспечивает достаточное кровоснабжение для реваскуляризации трансплантата;
- Дорсальная уретропластика применяется при любой локализации стриктуры уретры любой протяжённости. В этом случае трансплантат фиксируется к белочной оболочке полового члена;
- Выбор между оптической уретротомией и аугментационной уретропластикой следует сделать совместно с пациентом при обсуждении всех преимуществ и недостатков обеих техник;
- При протяжённых стриктурах (более 2 см) или стриктурах пенильно-луковичного отделов уретры мы используем дорсальную уретропластику. Если стриктура локализуется в проксимальной части луковичного отдела уретры, то можно применить вентральную технику.

При стриктурах пенильного отдела уретры не рекомендуется выполнять оптическую уретротомию независимо от протяжённости стриктуры. Следует рассматривать различные виды аугментационных уретропластик. Если диаметр стриктуры не менее 3 мм, возможно выполнение дорсальной уретропластики через вентральный уретротомный доступ или классической дорсальной пластики по Varbagli. В случаях стриктур пенильного отдела уретры следует принимать во

внимание эстетический компонент. В связи с этим рекомендуется использование техники Kulkarni-Barbagli при стриктурах пенильного отдела уретры независимо от протяжённости, а также при субтотальных и тотальных стриктурах. Единый промежностный доступ, применяемый при данной технике, позволяет избежать нарушения кожных покровов полового члена и сохраняет его эстетический вид.

При субтотальных и тотальных стриктурах уретры можно рассматривать три основных варианта:

- Промежностная уретростома. Данная техника показана в тех случаях, когда по соматическим показаниям пациент не сможет перенести длительную реконструктивную операцию или пациент сам отказывается от такого лечения. Отказ может быть обусловлен ранее перенесенными операциями, которые в итоге не привели к успешному результату. Промежностная уретростомия достаточно эффективное решение с достаточно высоким качеством жизни;
- Аугментационная уретропластика;
- Заместительная уретропластика. Показана в тех случаях, когда выполнить аугментационную пластику не представляется возможным (диаметр стриктуры менее 3 мм, уретра облитерирована, уретра отсутствует фрагментарно или на всём протяжении, грубые рубцовые изменения, вовлекающие помимо уретры и окружающие ткани). В этих случаях можно рассматривать этапные операции, а также формирование новой уретры с помощью лоскута из крайней плоти (вентральная полуокружность уретры) и слизистой оболочки ротовой полости (дорсальная полуокружность); несмотря на то, что данная хирургическая техника является достаточно сложной, эффективность данного оперативного пособия достаточно высокая (89%).

ВЫВОДЫ

Наибольшей эффективностью при коротких (до 2 см) стриктурах уретры обладают анастомотические техники; это утверждение справедливо как для стриктур луковичного отдела уретры (90%), так и для дистракционных дефектов мембранозной уретры (89%).

1. При протяжённых стриктурах луковичного и/или пенильного отделов уретры эффективность аугментационных пластик с использованием слизистой оболочки ротовой полости составила в среднем 79%; при этом эффективность дорсальной уретропластики составила 81% (наибольшее количество случаев – 204 пациента).

2. При субтотальных и тотальных стриктурах уретры в качестве одноэтапных хирургических техник можно рассматривать аугментационную уретропластику с использованием слизистой оболочки ротовой полости по Kulkarni-Barbagli (единый промежностный доступ) с эффективностью 80%; а также заместительную уретропластику с использованием кожно-фасциального лоскута крайней плоти и слизистой оболочки ротовой полости с эффективностью 89%; данный вид оперативного пособия может рассматриваться в качестве альтернативы этапным операциям.

3. При коротких (до 2 см) стриктурах луковичного отдела уретры нетравматической этиологии оптическая уретротомия наиболее эффективна (83%) при предоперационной максимальной скорости мочеиспускания не менее 8 мл/с; при этом, независимым предиктором рецидива является предоперационная максимальная скорость мочеиспускания менее 5 мл/с (эффективность 31%); пациентов с предоперационной максимальной скоростью мочеиспускания менее 5 мл/с следует рассматривать в качестве кандидатов для буккальной уретропластики, особенно в тех случаях, когда речь идёт о протяжённых стриктурах.

4. Отсутствие рецидива стриктуры уретры спустя не менее 6 лет после хирургического лечения можно расценивать в качестве критерия излечения.

5. В модели подкожной имплантации у крыс материалы на основе децеллюляризованной артерии и гибридной матрицы обладали низкой иммуногенностью и длительным периодом резорбции (до 90 дней).
6. Установлено, что разработанные материалы на основе децеллюляризованной артерии и гибридной матрицы обладали оптимальным периодом деградации, в течение которого происходит успешное формирование ткани в месте имплантации. Так, через 60 дней имплантированный материал почти полностью деградировал, а внутренняя поверхность была полностью выстлана вновь сформированным уроэпителием.
7. Показано, что разработанный уникальный биоэквивалент на основе гибридной матрицы и сфероидов из клеток буккального эпителия позволяет формировать биосовместимые персонализированные импланты, которые способны восстанавливать морфо-функциональные свойства стенки и диаметр просвета мочеиспускательного канала.
8. Повторное возникновение стриктур демонстрирует необходимость проведения дополнительных испытаний для установления особенностей применения конструкторов и выявления оптимальных показаний для проведения операции с их использованием.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности хирургического лечения сужений мочеиспускательного канала необходимо владеть базовым набором хирургических техник для выполнения анастомотических, аугментационных, заместительных уретропластик, а также техникой промежностой перинеостомии.
2. При выполнении аугментационной уретропластики с использованием слизистой оболочки ротовой полости целесообразно предусмотреть вторую бригаду хирургов для параллельного забора трансплантата; хирург, производящий забор трансплантата должен владеть техниками забора слизистой оболочки щеки, языка и нижней губы.
3. В случае развития рецидива после оптической уретротомии в качестве последующего метода лечения не следует рассматривать очередную

уретромию; возможной альтернативой является аугментационная уретропластика с использованием слизистой оболочки ротовой полости.

4. При выполнении уретропластики в области луковичного отдела уретры целесообразно использовать хирургические техники позволяющие сохранить целостность бульбо-спонгиозных мышц как при дорсальном, так и при вентральном варианте ввиду важного функционального значения данных мышц для семяизвержения и профилактики постмикционного dribblinga.

5. Наиболее универсальной хирургической техникой, применяемой при уретропластике, является дорсальная фиксация трансплантата ротовой полости к белочной оболочке кавернозных тел; эта техника используется как при аугментационной, так и при заместительной уретропластике (например, при восстановлении уретры с помощью кожно-фасциального лоскута крайней плоти и буккального трансплантата). Фиксация трансплантата в пенильном отделе уретры может привести к дорсальному искривлению полового члена; для снижения риска искривления следует избегать чрезмерного затягивания фиксирующих трансплантат узлов.

6. При локализации стриктуры в пенильном отделе уретры и технической возможности выполнения аугментационных техник целесообразно использовать единый промежностный доступ по Kulkarni-Barbagli; такой подход позволит избежать косметических дефектов полового члена, а также, потенциально, снизит вероятность развития уретральных свищей в области пенильной уретры.

7. При тотальном повреждении передней уретры, которое требует длительных и сложных реконструктивных операций и невозможности выполнения данных пособий (соматические противопоказания, нежелание пациента), эффективной альтернативой постоянной цистостоме является промежностная уретростомия.

8. Для предотвращения нежелательных реакций со стороны организма пациента для изготовления эквивалентов стенки уретры рекомендуется использовать аутологичный материал для выделения клеток – слизистая оболочки щеки или согласно литературным данным мочевого пузыря пациента.

9. Используемые материалы для формирования биоэквивалента должны быть биосовместимыми, что должно быть установлено при выполнении тестов как в условиях *in vitro* (например, с помощью клеточных культур с использованием МТТ-теста и Live/Dead окрашивания), так и *in vivo* (например, при подкожной имплантации крысам).

10. Механические свойства используемых материалов и биоэквивалентов на их основе должны соответствовать таковым у замещаемой ткани и обеспечивать возможность относительно легкой манипуляции с ними и функциональность импланта в месте дефекта на период заживления и формирования новой ткани.

11. При изготовлении биоэквивалентов рекомендуется заселять подложки 7-дневными сфероидными клетками из клеток буккального эпителия и культивировать конструкт в течение 7 дней для формирования многослойной эпителиальной выстилки.

12. Установление функциональности разработанных материалов и биоэквивалентов на их основе возможно только в случае ортотопической имплантации, например на модели у кроликов.

13. Применение биоэквивалентов требует перед операцией обязательного построения сети логистических звеньев, реализация которых желательна в пределах минимальных расстояний от места производства конструкта до места его применения.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Возможности тканевой инженерии в лечении стриктур мочеиспускательного канала / Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Н.А. Григорьев, Е.А. Безруков, М.И. Данилевский, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Сеченовский вестник. – 2012. – № 1 (7). – С. 16-20.
2. Возможности ультразвуковой диагностики стриктур мочеиспускательного канала / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.В. Амосов, Г.Е. Крупинов, Е.А. Безруков, **Бутнару Д.В.** [и др.] // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 4, № 21. – С. 55-57.
3. Стриктуры передней уретры – современный подход к лечению / **Д.В. Бутнару**, Л.В. Марисов, Ю.Г. Аляев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 4 (96). – С. 115-121.

4. Экспериментальное обоснование создания матрицы на основе децеллюляризированной сосудистой стенки с целью последующей заместительной уретропластики / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, В.Н. Николенко, А.Б. Шехтер, А.З. Винаров, Л.П. Истранов, Е.В. Истранова, Р.К. Абоянц, А.В. Люндуп, М.И. Данилевский, А.Е. Гуллер, П.А. Елистратов, **Бутнару Д.В.** [и др.] // Урология. – 2014. – № 6. – С. 41-46.
5. Заместительная уретропластика с использованием тканеинженерной конструкции на основе децеллюляризированной сосудистой матрицы и аутологичных клеток слизистой оболочки щеки: первый опыт / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, В.Н. Николенко, А.Б. Шехтер, А.З. Винаров, Л.П. Истранов, Е.В. Истранова, Р.К. Абоянц, А.В. Люндуп, М.И. Данилевский, А.Е. Гуллер, П.А. Елистратов, **Бутнару Д.В.** [и др.] // Урология. – 2015. – № 3. – С. 4-10.
6. Кинетика высвобождения метилурацила из биорезорбируемых полимерных носителей / Е.Н. Антонов, **Д.В. Бутнару**, А.З. Винаров [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 3. – С. 36-39.
7. Морфология коллагеновых матриц для тканевой инженерии (биосовместимость, биодеградация, тканевая реакция) / А.Б. Шехтер, А.Е. Гуллер, Л.П. Истранов, Е.В. Истранова, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Архив патологии. – 2015. – Т. 77, № 6. – С. 29-38.
8. Факторы риска развития стриктур передней уретры после трансуретральной резекции предстательной железы / А.С. Греченков, П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Е.А. Безруков, А.З. Винаров, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Урология. – 2015. – № 1. – С. 62-65.
9. Экспериментальное обоснование создания гибридной матрицы и тканеинженерной конструкции на основе сетки из полилактогликолида и реконструированного коллагена с целью последующей заместительной уретропластики / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, В.Н. Николенко, А.Б. Шехтер, А.З. Винаров, Л.П. Истранов, Е.В. Истранова, Р.К. Абоянц, А.В. Люндуп, М.Е. Крашенинников, А.Е. Гуллер, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Урология. – 2015. – № 6. – С. 5-13.
10. Использование клеточных технологий в терапии урологических заболеваний / П.В. Глыбочко, Ю.В. Олефир, Ю.Г. Аляев, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Урология. – 2016. – № 3. – С. 85-91.
11. Микроструктурирование производных хитозана методами микромолдинга и двухфотонной полимеризации / П.С. Тимашев, К.Н. Бардакова, Н.В. Минаев, Г.И. Пудовкина, Т.М. Жарикова, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Известия Уфимского научного центра РАН. – 2016. – № 3-1. – С. 91-95.
12. Получение микроструктурированных материалов на основе сополимеров хитозана и

- D,L-лактида методом лазерно-индуцированной микростереолитографии / Т.С. Демина, К.Н. Бардакова, Е.А. Свидченко, Н.В. Минаев, Г.И. Пудовкина, М.М. Новиков, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Химия высоких энергий. – 2016. – Т. 50, № 5. – С. 411-416.
13. One-stage penile urethroplasty using oral mucosal graft and glue / G. Barbagli, G. Pellegrini, F. Corradini, F. Montorsi, S. Sansalone, **D. Butnaru** [et al.] // Eur. Urol. – 2016. – Vol. 70, № 6. – P. 1069-1075.
14. Номенклатура биомедицинских клеточных продуктов / Ю.В. Олефир, В.А. Меркулов, Б.К. Романов, В.В. Дудченко, П.И. Попов, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Ремедиум. – 2017. – № 3. – С. 6-11.
15. Реконструкция уретры с помощью технологий тканевой инженерии / И.А. Васютин, А.В. Люндуп, А.З. Винаров, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72, № 1. – С. 17-25.
16. Тканевая инженерия мочевого пузыря с использованием бесклеточных матриц / П.В. Глыбочко, Ю.В. Олефир, Ю.Г. Аляев, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Урология. – 2017. – № 1. – С. 89-94.
17. Факторы риска развития стриктур уретры и/или контрактуры шейки мочевого пузыря после монополярной трансуретральной резекции гиперплазии предстательной железы / А.С. Греченков, П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, **Д.В. Бутнару** [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 5-9.
18. Correlation between primary hypospadias repair and subsequent urethral strictures in a series of 408 adult patients / G. Barbagli, N. Fossati, A. Larcher, F. Montorsi, S. Sansalone, **D. Butnaru** [et al.] // Eur. Urol. Focus. – 2017. – Vol. 3, № 2-3. – P. 287-292.
19. Memokath stent failure in recurrent bulbar urethral strictures: results from an investigative pilot stage 2A study / G. Barbagli, C. Rimondi, S. Balò, **D. Butnaru** [et al.] // Urology. – 2017. – Vol. 107. – P. 246-250.
20. Surface micromorphology of cross-linked tetrafunctional polylactide scaffolds inducing vessel growth and bone formation / D. Kuznetsova, A. Ageykin, A. Koroleva, A. Deiwick, A. Shpichka, A. Solovieva, S. Kostjuk, A. Meleshina, S. Rodimova, A. Akovanceva, **D. Butnaru** [et al.] // Biofabrication. – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 025009.
21. The potential role of tissue-engineered urethral substitution: clinical and preclinical studies / A. Atala, M. Danilevskiy, A. Lyundup, P. Glybochko, **D. Butnaru** [et al.] // J.Tissue Eng. Regen. Med. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 3-19.
22. Urethral reconstruction with autologous urine-derived stem cells seeded in three-dimensional porous small intestinal submucosa in a rabbit model / Y. Liu, W. Ma, B. Liu, Y.

- Wang, J. Chu, G. Xiong, L. Shen, C. Long, T. Lin, D. He, **D. Butnaru** [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 63.
23. Уретротомия тулиевым лазером и оптическая уретротомия при непротяженных стриктурах уретры / С.П. Данилов, Р.Б. Суханов, Е.А. Безруков, Д.В. Еникеев, **Д.В. Бутнару** [и др.] // *Вопросы урологии и андрологии.* – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 40-44.
24. Angiogenic potential of spheroids from umbilical cord and adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells within fibrin gel / A.A. Gorkun, A.I. Shpichka, I.M. Zurina, A.V. Koroleva, N.V. Kosheleva, D.A. Nikishin, **D.V. Butnaru** [et al.] // *Biomedical Materials (Bristol).* – 2018. – Vol.13, № 4. – P. 044108.
25. 2D/3D buccal epithelial cell self-assembling as a tool for cell phenotype maintenance and fabrication of multilayered epithelial linings in vitro / I.M. Zurina, A.I. Shpichka, I.N. Saburina, N.V. Kosheleva, A.A. Gorkun, E.A. Grebenik, D.S. Kuznetsova, D. Zhang, Y.A. Rochev, **D.V. Butnaru** [et al.] // *Biomedical Materials (Bristol).* – 2018. – Vol. 13, № 5. – P. 054104.
26. Междисциплинарность в урологии. Исследовательский аспект / П.В. Глыбочко, **Д.В. Бутнару** // *Урология.* – 2019. – Т. 4. – С. 2-6.
27. Структурные и механические особенности, биосовместимость, биодegradация и тканевая реакция на имплантацию коллагеновых скаффолдов для тканевой инженерии / А.В. Курков, А.Е. Гуллер, Л.П. Истранов, Е.В. Истранова, С.Н. Чурбанов, П.С. Тимашев, **Д.В. Бутнару** [и др.] // *Гены и Клетки.* – 2019. – Т. 14. № 5. – С. 132
28. From aggregates to porous three-dimensional scaffolds through a mechanochemical approach to design photosensitive chitosan derivatives / K.N. Bardakova, T.A. Akopova, A.V. Kurkov, G.P. Goncharuk, **D.V. Butnaru** [et al.] // *Marine Drugs.* – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 48.
29. Penile urethroplasty using Orandi's dorsal skin flap: a new technique / G. Barbagli, P.M. Joshi, S.B. Kulkarni, **D. Butnaru** [et al.] // *BJU International.* – 2019. – Vol. 124, № 5. – P. 892-896.
30. Treatments of 1242 bulbar urethral strictures: multivariable statistical analysis of results / G. Barbagli, S. Balò, F. Montorsi, S. Sansalone, C. Loreto, **D. Butnaru** [et al.] // *World J Urol.* – 2019. – Vol. 37, № 6. – P. 1165-1171.
31. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха / А.Л. Файзуллин, А.Б. Шехтер, Л.П. Истранов, Е.В. Истранова, Т.Г. Руденко, А.Е. Гуллер, Р.К. Абоянц, П.С. Тимашев, **Бутнару Д.В.** // *Сеченовский вестник.* 2020. – Т. 11, № 1. – С. 59-70.
32. Focus on internal urethrotomy as primary treatment for untreated bulbar urethral strictures:

- results from a multivariable analysis / G. Barbagli, S. Balò, C. Rimondi, N. Fossati, F. Montorsi, A. Larcher, S. Sansalone, **D. Butnaru** [et al.] // Eur. Urol. Focus. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 164-169.
33. Patient-reported outcomes for typical single cheek harvesting vs atypical lingual, labial or bilateral cheeks harvesting: a single-center analysis of more than 800 patients / G. Barbagli, M. Bandini, S. Balò, F. Montorsi, S. Sansalone, M.D. Dominicis, **D. Butnaru** [et al.] // World J. Urol. – 2020. – Vol. 39, №6. – P. 2089-2097.
34. Risk calculator for prediction of treatment-related urethroplasty failure in patients with penile urethral strictures / G. Barbagli, S. Balò, M. Bandini, N. Fossati, F. Montorsi, S. Sansalone, **D. Butnaru** [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2020. – Vol. 52, № 6. – P. 1079-1085.
35. Surgical treatment of bulbar urethral strictures: tips and tricks / G. Barbagli, S. Balò, M. Bandini, S. Sansalone, **D. Butnaru** [et al.] // Int. Braz. J. Urol. – 2020. – Vol. 46, № 4. – P. 511-518.
36. Tissue engineering using a combined cell sheet technology and scaffolding approach / I.M. Zurina, V.S. Presniakova, **D.V. Butnaru** [et al.] // Acta Biomater. – 2020. – Vol.113. – P. 63-83.
37. Assessing in-hospital morbidity after urethroplasty using the European Association of Urology quality criteria for standardized reporting / M. Bandini, G. Barbagli, S. Balò, R. Leni, G.O. Cirulli, G. Basile, F. Montorsi, A. Salonia, A. Briganti, S. Sansalone, **D. Butnaru** [et al.] // World J. Urol. – 2021. – Vol.39, №10. – P. 3921-3930.
38. Frontiers in urethra regeneration: current state and future perspective / I. Vasyutin, **D. Butnaru**, A. Lyundup [et al.] // Biomedical Materials (Bristol). – 2021. – Vol.. 16, № 4. – P. 042004.
39. Mechanical properties of cell sheets and spheroids: the link between single cells and complex tissues / Y.M. Efremov, I.M. Zurina, V.S. Presniakova, N.V. Kosheleva, **D.V. Butnaru** [et al.] // Biophysical Reviews. – 2021. – Vol.13, № 4. – P. 541-561.

Патенты на изобретения

1. Способ получения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток из пупочного канатика новорожденного: пат. 2744301 Рос. Федерация / Свистунов А.А., **Бутнару Д.В.**, Тимашев П.С., Кошелева Н.В., Бикмулина П.Ю., Пешкова М.А., Шпичка А.И. - № 2020124246; заявл. 21.07.20; опубл. 05.03.21.
2. Способ получения суспензии единичных жизнеспособных клеток из клеточных сфероидов: пат. 2779742 Рос. Федерация / Свистунов А.А., **Бутнару Д.В.**, Тимашев

П.С., Кошелева Н.В., Бикмулина П.Ю., Пешкова М. А., Шпичка А. И. - № 2021123808;
заявл. 10.08.2021; опубл. 13.09.22.

Список сокращений и условных обозначений

БОУТ – внутренняя оптическая уретротомия
ИЛ-8 – интерлейкин-8
ИЦХ – иммуноцитохимический
миРНК – малые интерферирующие РНК
МСК – мезенхимные стромальные клетки
СЭМ – сканирующая электронная микроскопия
ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
АРС – аллофикоцианин
bFGF – основной фактор роста фибробластов
CYR61 – обогащенный цистеином ангиогенный индуктор 61
EGF – эпидермальный фактор роста
EрСАМ – молекула клеточной адгезии эпителия
FGF2 – фактор роста фибробластов 2
FITC – флуоресцеин изотиоцианат
HGF – фактор роста гепатоцитов
ICUD – International Consultation on Urological Diseases
NCAM – нейрональная молекула клеточной адгезии
NGF – фактора роста нервов
NSF – Национальный научный фонда США
SA β -gal – β -галактозидаза
PDGFB – гомодимерный полипептид цепи В
PE – фикоэритрин
PGA – полигликолевая кислота
PLA – полилактид (полимолочная кислота)
PLCL – поли-L-лактид-ко- ϵ -капролактон
PLGA – полилакто-ко-гликолид (полилакто-ко-гликолевая кислота)
PNIPAM – поли-N-изопропилакриламид
Q_{max} – максимальная скорость мочеиспускания
SIU – Société Internationale d'Urologie
TGF α – трансформирующий фактор роста α
TGF β 1 – трансформирующий фактор роста β 1
TIMP1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов