

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШАМСОВ

Бедил Исупович

**ПРИМЕНЕНИЕ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ
ПРИ АУГМЕНТАЦИОННОЙ УРЕТРОПЛАСТИКЕ ОРАЛЬНОЙ
СЛИЗИСТОЙ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.13. – Урология и андрология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

академик РАН, профессор

Павлов Валентин Николаевич

Уфа – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СТРИКТУР УРЕТРЫ У МУЖЧИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Заболеваемость, этиология и патогенез стриктур уретры.....	12
1.2 Методы диагностики стриктур уретры.....	15
1.2.1 Оптическая когерентная томография в диагностике стриктур уретры..	17
1.3 Лечение стриктур уретры.....	19
1.4 Регенеративные технологии и клеточная терапия.....	23
1.4.1 Использование стромально-васкулярной фракции жировой ткани	28
1.4.2 Клеточные субпопуляции и характеристика стромально-васкулярной фракции	34
1.4.3 Методы получения стромально-васкулярной фракции из жировой ткани	37
1.4.4 Обоснование использования стромально-васкулярной фракции при урологических заболеваниях	41
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Создание экспериментальной модели и морфологическое исследование образцов	44
2.2 Материалы и методы клинической части исследования	57
2.3 Методика проведения оптической когерентной томографии мочеиспускательного канала у мужчин.....	67
2.3.1 Оптическая когерентная томография мочеиспускательного канала у мужчин	70
2.3.2 Оптическая когерентная томография в диагностике стриктур уретры..	74
2.4 Методика получения стромально-васкулярной фракции и способы её введения	76
2.5 Хирургическое лечение больных со стриктурой уретры.....	83

2.6 Особенности модифицированной методики аугментационной уретропластики с применением оральной слизистой и введением стромально-васкулярной фракции.....	87
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	88
3.1 Микроскопическая характеристика экспериментального материала	88
3.2 Морфометрическая характеристика экспериментального материала.....	100
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СТРИКТУРАМИ УРЕТРЫ.....	105
4.1 Результаты обследования пациентов со стриктурами уретры	105
4.2 Результаты лечения пациентов со стриктурами уретры после аугментационной уретропластики с использованием оральной слизистой	113
4.3 Результаты лечения пациентов со стриктурами уретры после аугментационной уретропластики с использованием оральной слизистой и введением стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани	123
4.4 Результаты оптической когерентной томографии в исследуемых группах	133
ГЛАВА 5 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	137
5.1 Послеоперационные осложнения	144
5.2 Обсуждение результатов	154
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	157
ВЫВОДЫ	162
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	163
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Стриктура уретры является одним из самых часто встречающихся урологических заболеваний среди мужского населения. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность данного заболевания составляет 0,9% (Бутнару Д.В., 2023; François-Xavier M. et al., 2024).

Выделяют следующие основные причины формирования стриктур уретры: ятрогенные, идиопатические, травматические и воспалительные. С увеличением количества эндоскопических процедур в развитых странах, ятрогенные факторы становятся основными в возникновении стриктур мочеиспускательного канала, составляя от 33% до 45% всех случаев (Коган М.И. и др., 2021; Daniel P.M. et al., 2024). Значительное количество случаев стриктур уретры остаются идиопатическими, доля их может достигать 54%: из них до 34% локализуются в пенильном отделе уретры, а до 63% - в бульбозном отделе (Казихинуров Р.А. и др., 2023; Wade R.G. et al., 2024). Травматическое повреждение мочеиспускательного канала являются третьей причиной в развитии стриктур и стенозов. В частности, при тупых травмах промежности наибольшему риску повреждения подвергается бульбозный отдел уретры. Данные травмы могут возникать в результате различных механических воздействий, включая так называемую травму «всадника», а также прямые удары в область промежности. В развивающихся странах особое внимание следует уделить склероатрофическому лишаю, который является основным фактором возникновения воспалительных стриктур. Исследования показывают, что это заболевание может быть причиной формирования стриктур передней уретры примерно в 14-22% случаев (Котов С.В. и др., 2023; Abdeen B.M. et al., 2022).

В основе патогенеза стриктуры уретры лежит многоступенчатый фиброзный процесс, который приводит к нарушению целостности слизистой оболочки и

нарушению кровообращения в этой зоне, с последующим образованием спонгиоза (Котов С.В. и др., 2021; Yali X. et al., 2024).

Следует отметить, что информацию о глубине и протяженности спонгиоза не возможно достоверно оценить с помощью рекомендуемых лучевых, ультразвуковых и эндоскопических методов диагностики.

В настоящее время диагностика спонгиоза остается до конца нерешенной проблемой, что делает внедрение новых диагностических методов при стриктурах уретры весьма перспективным направлением (Катибов М.И. и др., 2023; Mikołaj F. et al., 2024). В этом контексте оптическая когерентная томография представляет собой перспективный неинвазивный метод, который позволяет достоверно оценить протяжённость спонгиоза. Однако, данные о клиническом применении данной методики остаются недостаточными (Павлов В.Н. и др., 2017).

Лечение стриктуры уретры относится к наиболее сложным и актуальным разделам оперативной урологии. Данная патология требует комплексного подхода, поскольку восстановление анатомической проходимости уретры является лишь одной из задач, стоящих перед хирургом. Не менее важным аспектом является улучшение качества жизни пациентов, что подразумевает не только устранение симптомов, но и восстановление функциональных возможностей, минимизацию осложнений и обеспечение удовлетворенности результатами лечения (Гамидов С.И. и др., 2024; Kałużny A. et al., 2021). К радикальным методам лечения стриктур уретры относятся различные варианты уретропластики. Так, эффективность анастомотической уретропластики составляет 82-100% (Лоран О.Б. и др., 2024; Mathieu F. et al., 2024), аугментационных методов 80-90% (Бутнару Д.В., 2023; Котов С.В. и др., 2023; Kazuki T. et al., 2024). Несмотря на значительный успех в развитии реконструктивной хирургии уретры, доля рецидивов после аугментационной уретропластики составляет 10-20% (Коган М.И. и др., 2022; Jane T.K. et al., 2021).

С целью улучшения результатов хирургического лечения пациентов с протяжёнными и рецидивными стриктурами уретры возникает необходимость

изучения и внедрения новых диагностических методов оценки протяжённости стриктуры уретры и степени спонгиоза, усовершенствование способов аугментационной уретропластики и тактики послеоперационного ведения пациентов.

Одним из наиболее перспективных и доступных направлений в области регенеративной медицины является использование стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани. Данный метод, отличающийся простотой в применении и экономической эффективностью, демонстрирует значительный потенциал в клинической практике. Стромально-васкулярная фракция, полученная из аутологичной жировой ткани, стимулирует неоангиогенез, обладает иммуномодулирующим и антиапоптотическим эффектом, поэтому весьма актуальным является вопрос применения её при лечении протяженных и рецидивных стриктур уретры.

Цель исследования

Улучшение результатов аугментационной уретропластики у пациентов с протяженными стриктурами уретры путём применения стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани.

Задачи исследования

1. В экспериментальных исследованиях оценить особенности течения регенерационного процесса при аугментационной уретропластике оральной слизистой с применением стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани.
2. Оценить клинические результаты, ранние и поздние послеоперационные осложнения у пациентов с протяженными стриктурами уретры.
3. Разработать метод оценки протяженности стриктуры уретры и спонгиоза с использованием оптической когерентной томографии.

4. Разработать метод аугментационной уретропластики оральной слизистой с использованием стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани.

5. Проанализировать эффективность применения стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани, при аугментационной уретропластике оральной слизистой у больных с протяженными стриктурами уретры.

Научная новизна исследования

1. Впервые в экспериментальных исследованиях применена стромально-васкулярная фракция, полученная из аутологичной жировой ткани, при аугментационной уретропластике.

2. Впервые в экспериментальных исследованиях изучены особенности приживления и регенерационного процесса буккального графта с использованием стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани.

3. Впервые разработан метод оценки протяженности стриктуры уретры и спонгиоза с помощью оптической когерентной томографии.

4. Впервые разработаны и внедрены методы аугментационной уретропластики оральной слизистой с применением стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани в клинической практике (Патент № 2798681).

5. На основании полученных клинических данных и данных оптической когерентной томографии доказано влияние стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани, на формирование спонгиоза и частоту рецидивов после аугментационной уретропластики.

Практическая значимость

Разработан и внедрен в практику метод диагностики спонгиоза и протяженности стриктуры уретры методом оптической когерентной томографии.

Способ аугментационной уретропластики с введением стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани, позволяет улучшить результаты аугментационной уретропластики у пациентов с протяженными стриктурами уретры.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой клинико-экспериментальное исследование, состоящее из трех основных частей.

Первая часть включает в себя ретроспективный анализ историй болезней пациентов с протяженными стриктурами уретры, которым проводились различные методы аугментационной уретропластики с использованием оральной слизистой.

Вторая часть исследования – экспериментальная, которая включает создание модели протяженной стриктуры уретры, выполнения оперативного вмешательства с применением стромально-васкулярной фракции, гистоморфологический анализ влияния стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани, после аугментационной уретропластики у экспериментальных животных (кроликов).

Третья часть исследования является проспективным клиническим исследованием, в котором анализируется эффективность стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани, при аугментационной уретропластике с использованием оральной слизистой для лечения пациентов с протяженными стриктурами уретры.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Введение стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани, под белочную оболочку кавернозных тел, в спонгиозную ткань уретры и под графтом позволяет добиться полноценного приживания графта, что способствует улучшению как ранних послеоперационных осложнений (гематома,

отек, некроз, раневая инфекция), так и поздних (рецидив стриктуры, формирование свищей и дивертикулов уретры).

2. Оптическая когерентная томография является вспомогательным, малоинвазивным и нетравматичным методом, позволяющим оценить протяженность спонгиоза.

Личный вклад автора в исследование

Личное участие автора в получении результатов, представленных в данной диссертации, заключается вовлечении на всех этапах исследовательского процесса. Автор осуществил анализ как отечественной, так и зарубежной научной литературы, а также участвовал в проведении экспериментальных исследований, клиническом обследовании и хирургическом лечении (ассистирование) профильных пациентов. Автор лично проводил динамическое наблюдение пациентов с использованием современных информационных систем, таких как «Региональная информационно-аналитическая система «ПроМед»». В ходе наблюдения отслеживались соматические заболевания, а также проводилось наблюдение за пациентами в различные сроки после оперативного лечения, что позволило получить данные о течении заболеваний и эффективности лечения. Личный вклад автора включает непосредственное участие в подготовке диссертационного исследования, включая планирование научной работы, анализ и статистическую обработку данных с последующим описанием полученных результатов. Кроме того, автор занимался публикацией научных статей и тезисов по теме исследования, а также написанием и оформлением рукописи диссертации, что подчеркивает его комплексный подход к исследованию и стремление к научной достоверности.

Степень достоверности и апробация результатов

В рамках исследования, посвященного теме диссертации, было опубликовано 9 научных работ, из которых 4 — в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации результатов исследований,

связанных с получением ученых степеней кандидата и доктора наук. Также был получен патент на изобретение нового способа дорсальной аугментационной уретропластики при стриктурах уретры у мужчин (патент №2798681, дата регистрации - 23.06.2023).

Основные положения диссертации были представлены на:

1. II Евразийском конгрессе урологов в Уфе (2023).
2. XVIII Научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием в Душанбе (Таджикистан, 2023).
3. Научно-практическом симпозиуме «Современные тенденции клинической урологии» в Душанбе (Таджикистан, 2023).
4. XII Национальном конгрессе имени Н.О. Миланова в Москве (2023).
5. Международном конгрессе по фундаментальной и клинической урологии и онкоурологии в Уфе (2024).
6. XX Конгрессе «Мужское здоровье» с международным участием в Сочи (2024).
7. XIX Научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием в Душанбе (Таджикистан, 2024).
8. XIV Конгрессе Российского общества урологов в Екатеринбурге (2024).
9. 13th Emirates International Urological Conference (Dubai, 2024).
10. 33rd World Congress of Videourology and Advances in Clinical Urology (Qatar, 2024).
11. XVII Всероссийской урологической видеоконференции в Москве (2025).
12. Научно-практической конференции «Андрология и пенильная хирургия» в Москве (2025).
13. XXI Конгрессе «Мужское здоровье» с международным участием в Сочи (2025).

Апробация диссертации состоялась на заседании Проблемной комиссии «Урология» и кафедры урологии и онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Исследования, проведенные в урологическом отделении ФГБОУ ВО Клиники Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, внедрены в клиническую практику. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры урологии для подготовки студентов и ординаторов, а также в программах повышения квалификации врачей-урологов и в рамках образовательной программы кафедры урологии и онкологии, а также Института урологии и клинической онкологии БГМУ, что способствует повышению квалификации специалистов и улучшению качества медицинской помощи.

Структура и объем диссертации

Диссертация объемом 180 страниц включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы (145 источников, 50 отечественных и 95 зарубежных). Наглядность представления данных обеспечивают 86 рисунков и 32 таблицы.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СТРИКТУР УРЕТРЫ У МУЖЧИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Заболеваемость, этиология и патогенез стриктур уретры

Сужение передней части мочеиспускательного канала, вызванное рубцеванием уретральной слизистой с различной степенью фиброза, называется стриктурой уретры [13,19] и часто сопровождается инфравезикальной обструкцией [4] в виде затрудненного и учащенного мочеиспускания с ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря, а также боль в промежности и над лоном. Эти клинические проявления существенно ухудшают качество жизни пациентов, ограничивая их физическую активность и социальную адаптацию, что в свою очередь, может приводить к развитию психологических и эмоциональных нарушений [111]. При отсутствии лечения, стриктуры уретры могут привести к серьезным осложнениям, таким, как задержка мочи, инфекции мочевыводящих путей и даже хроническая болезнь почек с нарушением их функции [81,111].

Стриктура уретры - одна из наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин, встречающихся у 1% мужского населения [30,47]. В настоящее время в России отсутствуют официальные статистические данные о заболеваемости и распространенности стриктур уретры среди мужчин [19]. Американские исследования показывают, что частота стриктур уретры составляет до 200 случаев на 100 000 человек среди молодых мужчин и более 600 случаев на 100 000 человек среди мужчин старше 65 лет [112]. Стриктуры уретры чаще наблюдаются у пациентов среднего возраста, значительный рост заболеваемости фиксируется после достижения возраста 55 лет [73]. В США предполагаемый годовой уровень заболеваемости составляет 0,9%, что приводит к значительному числу госпитализаций и амбулаторных обращений [3,75,117,137]. В Европе заболеваемость стриктурами уретры варьируется от 229 до 627 случаев на 100 000 мужчин [83]. В то же время в Великобритании этот показатель заметно ниже:

среди мужчин до 65 лет он составляет 40 случаев на 100 000, а среди мужчин старше 65 лет - 100 случаев на 100 000 [96].

В зависимости от локализации выделяют стриктуры меатуса и ладьевидной ямки, пенильной и бульбозной частей уретры, а также пануретральные стриктуры [2]. Стриктура уретры может формироваться в различных ее отделах, однако наибольшее поражение наблюдается именно в передней части. Следует отметить, что частота встречаемости данной патологии наиболее высока в бульбозном отделе уретры [1]. По данным различных авторов, стриктуры передней уретры встречаются в 92,2% случаев [2]. Большинство из них обнаруживаются в бульбарной части - до 46,9%, в пенильной части - до 30,5%. Одновременное поражение как бульбарной, так и пенильной частей уретры наблюдается в 9,9% случаев, тогда как пануретральные стриктуры встречаются с частотой до 4,9% [75].

Этиологические факторы, способствующие возникновению сужения мочеиспускательного канала, можно разделить на несколько групп: ятрогенные, идиопатические, травматические и воспалительные [38]. В условиях повсеместного применения эндоскопических процедур в развитых странах фиксируется значительное увеличение доли ятрогенных факторов, которые становятся одной из ведущих причин стриктур уретры [20]. Согласно современным исследованиям, ятрогенные факторы составляют от 33% до 45,8% случаев стриктур и стенозов уретры [7,12,15,17,32,35,50,89]. Одним из ключевых факторов, вызывающих ятрогенные стриктуры уретры, является травма мочеиспускательного канала, возникающая во время катетеризации. Исследования показывают, что ложный ход уретры может развиваться в 29,7% случаев при проведении этой процедуры, что подчеркивает важность строгого соблюдения всех техник и протоколов. Кроме того, данные свидетельствуют о том, что при надувании баллона в просвете уретры повреждение может произойти в 70,3% случаев, что указывает на значительный риск травматизации и формирования рубцовой ткани в дальнейшем [85]. Значительная часть случаев стриктуры уретры имеет идиопатическую этиологию, и их доля может достигать

35-57% [42,68]. Согласно результатам проведенных исследований, распространенность таких стриктур в пенильном отделе составляет 34%, тогда как в бульбозном отделе этот показатель достигает 63% [133]. Травмы мочеиспускательного канала являются одной из наиболее распространенных этиологических причин, способствующих формированию стриктур и стенозов уретры. В частности, бульбозный отдел уретры демонстрирует наибольшую предрасположенность к повреждениям, особенно в контексте непроникающих травм. Это явление часто фиксируется в клинической практике при травмах, связанных с механическими воздействиями на область промежности, включая случаи, известные как травма «всадника». Дополнительно следует отметить, что при переломах полового члена вероятность возникновения повреждений уретры составляет приблизительно 15% [67]. Основной причиной непроникающих травм задней уретры следует считать дорожно-транспортные происшествия, которые нередко сопровождаются дистракционными переломами костей таза. Эти виды травм представляют собой сложный клинический феномен, в основе которого лежат механические воздействия, приводящие к значительным повреждениям как костных структур, так и мягких тканей, окружающих уретру [102]. В повседневной практике реконструктивного уролога проникающие ранения уретры встречаются с относительно низкой частотой. Напротив, воспалительные стриктуры уретры являются более распространенной патологией, часто ассоциированной со склероатрофическим лишаем. В 20% случаев стриктур передней уретры данная патология выступает этиологическим фактором [51]. Этиология склероатрофического лишая остаётся недостаточно изученной, однако существует ряд гипотез, предполагающих его связь с аутоиммунными механизмами. Склероатрофический лишай может быть связан с нарушениями иммунной регуляции, обусловленными как генетическими факторами, так и воздействием окружающей среды. Заболеваемость коррелирует с наличием таких сопутствующих заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и артериальная гипертензия. Эти заболевания способствуют системному воспалению, которое может активировать или

усугублять аутоиммунные процессы. Важно также учитывать гендерные особенности заболеваемости. У мужчин, не прошедших обрезание, риск развития склероатрофического лишая статистически значимо повышен. Это может быть связано с наличием предрасполагающих факторов, таких как повышенная локальная воспалительная реакция и изменённая микрофлора в области крайней плоти, что может способствовать развитию патологических процессов [18].

Стриктура уретры развивается вследствие фиброзного процесса, запускаемого повреждением слизистой оболочки или нарушением её кровоснабжения. Патогенез обусловлен дефектами эпителия и окружающих спонгиозных тканей уретры. Ключевым моментом является метаплазия многослойного цилиндрического эпителия передней уретры в плоский, вызывающая изменения межклеточного вещества спонгиозной ткани. Эти морфологические изменения могут способствовать развитию спонгиофиброза, что, в свою очередь, ухудшает клиническую картину заболевания [8,10,34,44,45,101].

Необходимо отметить, что на сегодняшний день отсутствует золотой стандарт диагностики, определяющий глубину и протяженность спонгиофиброза, в связи с чем, актуальной проблемой является поиск новых диагностических методов.

1.2 Методы диагностики стриктур уретры

Стандартная диагностика стриктур уретры включает в себя сбор жалоб, изучение анамнеза, заполнение анкет, проведение физикального осмотра и инструментальных исследований.

Оценка степени обструкции нижних мочевых путей является основным этапом диагностики. Ключевыми инструментальными методами являются урофлоуметрия и комбинированная уретрография [30]. Для составления полной картины заболевания также используется анкетирование пациентов, применяя международную систему суммарной оценки заболеваний предстательной железы

(IPSS) и индекса качества жизни (QoL), международного индекса сексуальной функции (МИЭФ-5) [57].

Ретроградная уретрография является золотым стандартом при диагностике стриктур уретры и выполняется совместно с микционной цистоуретрографией. Этот метод позволяет определить локализацию, количество и протяженность стриктур уретры. Хотя уретрография демонстрирует высокую чувствительность (от 75 до 100%) и специфичность (от 72 до 97%), у этого метода есть определенные ограничения. Основными недостатками этого метода являются статичность и проекционный характер получаемых изображений. При укладке пациента могут возникать искажения размеров уретры, что может привести к недооценке протяженности стриктуры. Также стоит отметить, что уретрография не позволяет оценить глубину и протяженность спонгиоза, что является важным фактором при выборе наиболее подходящей лечебной тактики. Кроме того, следует учитывать, что интерпретация данных уретрографии может варьироваться между рентгенологами и урологами.

В случаях, когда уретрография не обеспечивает достоверной информации, рекомендуется проведение уретроцистоскопии, а в случае диагностирования свищевых ходов - фистулографии. При наличии у пациента надлобкового мочепузырного свища, помимо рентгенологического контроля целесообразно применять фиброцистоуретроскопию. Этот метод позволяет наиболее точно устанавливать проксимальную границу стриктуры и оценивать состояние наружного сфинктера.

В 1980-х годах появление метода соноуретрографии, предложенного J.W. McAninch (1988), вызвало значительный интерес у исследователей [87]. Чувствительность этого метода диагностики колеблется от 66 до 100%, а специфичность составляет 97–98%. Однако, точность определения степени сужения ограничена [86]. Недостатком метода является требование высокой квалификации у врача, проводящего исследование, как в технике выполнения, так и в интерпретации результатов [63].

Для диагностики и выбора оптимальной стратегии лечения необходимо учитывать не только причину и местоположение стриктуры, но и распространенность спонгиоза.

Важно подчеркнуть, что диагностика спонгиоза по-прежнему остается актуальной проблемой, что делает поиск новых диагностических методов при стриктурах уретры весьма перспективным направлением [10,135].

В качестве такого метода мы предлагаем оптическую когерентную томографию (ОКТ).

1.2.1 Оптическая когерентная томография в диагностике стриктур уретры

ОКТ является методом визуализации, который позволяет получать детализированные изображения микроструктур биологических тканей с разрешением от 10 до 20 мкм в ближнем инфракрасном диапазоне [28]. Первые результаты применения данного метода были представлены исследователями из Массачусетского технологического института и Гарвардской медицинской школы в публикации, опубликованной в журнале Science в 1991 году. Этот метод кардинально изменил подходы к медицинской диагностике, особенно в области офтальмологии [100].

Принцип работы ОКТ напоминает метод ультразвукового исследования. В обоих случаях происходит детектирование слоев тканей на разной глубине, что основывается на времени, необходимом для прохождения волны от источника до слоя ткани и обратно к приемнику. Однако в отличие от ультразвука, где фиксируется отраженный сигнал, зависящий от пространственного распределения, в ОКТ анализируется свет, который рассеивается обратно от оптических неоднородностей. В одной из базовых схем излучение от источника делится с помощью светоделителя на две части: одна направляется к исследуемому объекту, а другая - к опорному плечу интерферометра. Поперечное разрешение системы зависит от качества фокусировки широкополосного света и

может достигать высоких значений. Изображения формируются на живых объектах в реальном времени. В оптической когерентной томографии применяется свет с длинами волн от 700 до 1300 нм, что обеспечивает низкий уровень поглощения. Визуализация оптических неоднородностей достигается с пространственным разрешением от 10 до 20 мкм на глубине до 1–3 мм [11,48].

Следует подчеркнуть, что данный метод находит широкое применение в таких областях медицины, как офтальмология, кардиология, неврология, гастроэнтерология, дерматология, стоматология и онкология. Его универсальность и эффективность способствуют его внедрению в клиническую практику различных специализированных направлений, что подтверждает его значимость для современного медицинского сообщества. В урологии ОКТ используется для выявления рака мочевого пузыря и уротелиального рака, определения на основе морфологии тканей, контрастности изображений и обратного рассеяния ОКТ, а также для диагностики рака почек на основе ослабления обратного рассеяния ОКТ. Также метод применяется для неинвазивной оценки жизнеспособности трансплантированной почки или острого канальцевого некроза, основываясь как на морфологии тканей по данным ОКТ, так и при моделировании функциональных характеристик по изображениям ОКТ с доплеровским эффектом [77]. О. Streltsova и соавторы (2020) применяли данную методику с целью изучения патогенеза болевого синдрома в уретре [98].

Морфологическая оценка вполне может дать нам ответ на вопросы, но с отсрочкой по времени, а самое главное, что забор возможен только во время оперативного лечения. В свою очередь, ОКТ позволяет в режиме онлайн дифференцировать состояние тканей *in vivo*.

ОКТ является неинвазивным методом, который предоставляет возможность точно оценить характер, глубину и протяженность спонгиоза. Однако информация о клиническом использовании этой методики все еще недостаточна и противоречива, что подчеркивает её потенциал и преимущества неинвазивности. Тем не менее, на текущий момент, этот метод остается на стадии экспериментальных исследований [16].

Эффективность реконструктивных операций при стриктурах уретры во многом зависит от правильной диагностики, которая позволит детально оценить пораженный участок и выбрать наиболее подходящий хирургический подход. Мы полагаем, что значительное количество неудовлетворительных результатов уретропластик может быть связано с неправильной оценкой протяженности стриктуры уретры и выраженности спонгиоза.

Таким образом, ОКТ в качестве дополнительного метода позволяет более точно определить протяженность стриктуры уретры и спонгиоза, что является необходимым условием для планирования операции.

1.3 Лечение стриктур уретры

В последние десятилетия распространенность стриктур остается на исторически высоком уровне, что стало значительным социальным и экономическим бременем для отдельных лиц, семей и системы здравоохранения в целом.

Реконструктивная хирургия мочеиспускательного канала представляет собой одну из наиболее сложных и высокоспециализированных областей хирургической урологии [6]. В последние годы наблюдается значительный прогресс в развитии реконструктивной урологии, что позволяет достигать высоких показателей эффективности лечения стриктур уретры [49]. Исторически понятие успеха в реконструктивной хирургии уретры определяется как отсутствие необходимости в повторных вмешательствах, что подчеркивает важность достижения долговременных результатов [27]. Однако, реконструкция мужской уретры представляет собой многогранную и сложную задачу, требующую комплексного подхода. В данной области необходимо не только восстановить анатомическую проходимость уретры, но и учитывать влияние на качество жизни пациентов, что является ключевым аспектом в оценке успешности проведенного лечения [40,124]. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований и разработок в области реконструктивной урологии

для оптимизации методов лечения данной патологии и улучшения исходов для пациентов.

Выбор хирургического метода лечения стриктур уретры, будь то малоинвазивные подходы или открытые операции, зависит от множества факторов. К ним относятся локализация, длина и степень сужения стриктуры, глубина распространения и плотность спонгиозной ткани, а также этиология, лежащая в основе проблемы [14]. Кроме того, различные методы - от бужирования уретры до уретропластики - могут быть выбраны в зависимости от характеристик пациента.

Эндоскопические методы, используемые для лечения сужений мочеиспускательного канала показывают низкую эффективность, даже при строгом соблюдении показаний. В то же время уретропластика демонстрирует большую эффективность по сравнению с малоинвазивными техниками, однако, её эффективность снижается при лечении протяженных и рецидивирующих стриктур уретры [43]. Кроме того, выполнение повторных эндоскопических вмешательств приводит к формированию сложных протяжённых рубцовых образований, что усложняет выполнение последующей пластики уретры, снижая результаты уретропластики увеличивая частоту рецидивов и послеоперационных осложнений [31,81,109]. Разработано и описано множество хирургических методик в реконструктивной хирургии уретры. Эти методы можно классифицировать на резекцию с формированием первичного анастомоза (анастомоз конец в конец), аугментационные и заместительные уретропластики.

Иссечение и наложение анастомоза уретры при коротких бульбарных стриктурах уретры (анастомоз конец в конец) является стандартной процедурой с вероятностью успеха более 90%. Показания к выполнению данного метода обычно ограничиваются бульбарными стриктурами уретры размером 2 см и менее. Стриктуры бульбозного отдела уретры длиной более 2 см успешно лечатся с помощью аугментационной уретропластики [1,5,21,26,39,132].

За всю историю реконструктивной урологии было разработано множество методов аугментационной и заместительной уретропластики. Все методы,

несмотря на их разнообразие, объединяет одна общая цель - восстановление анатомической целостности и проходимости мочеиспускательного канала. Достижение этой цели критически важно, так как оно обеспечивает нормальный отток мочи из мочевого пузыря, и это, в свою очередь, существенно влияет на качество жизни пациентов [25].

Существуют различные методы аугментационных уретропластик, эффективность которых, по данным различных авторов, составляет 80-90% [3,18,99], в то время как эффективность заместительных (этапных) уретропластик достигает 71-98,5% [44].

В настоящее время золотым стандартом лечения протяженных стриктур уретры является аугментационная уретропластика с использованием слизистой оболочки полости рта [24,29]. Оральная слизистая обладает свойствами, подходящими для реконструкции уретры, такими как хорошая адаптация к мочевой среде уретры, высокая механическая прочность и способность быстро васкуляризироваться за счет кровоснабжения раневого ложа [52]. Хирургический доступ позволяет быстро и без технических трудностей произвести забор трансплантата, в зоне забора лоскута отсутствуют косметические дефекты, а эффективность трансплантации достигает 80–85% [52,114]. Недостатками операции являются ограниченное количество пластического материала, возникновение послеоперационных осложнений, таких как кровотечение в донорском участке, инфекция, боль, повреждение околоушного протока, контрактура трансплантата и онемение [140].

Необходимо отметить, что, несмотря на значительные достижения в области реконструктивной хирургии уретры, частота рецидивов после аугментационных уретропластик, согласно различным источникам, достигает 10-20% [29,41,82].

Восстановление и реконструкция поврежденных тканей и органов представляют собой одну из наиболее значимых проблем в современной медицине. Функциональный исход реконструктивных вмешательств в области мочевыводящих путей определяется потенциалом регенерации анатомических и

гистологических структур, подвергшихся повреждению в результате патологии или манипуляций. Определённые проблемы реконструктивной урологии могут быть решены благодаря оперативному внедрению решений регенеративной медицины, использующих передовые исследования в области тканевой инженерии. Эта стратегия эффективно дополняет реконструктивную урологическую хирургию для улучшения биомеханических результатов за счет сосредоточения внимания на индуцированной регенерации. Необходимо отметить, что основная концепция тканевой инженерии заключается в интеграции клеточных технологий и современных биосовместимых материалов с целью замены или восстановления тканей и органов [46].

Регенеративная медицина и тканевая инженерия как стремительно развивающиеся области предлагают инновационные подходы к лечению, открывая новые горизонты для пациентов, страдающих от серьезных дефектов и терминальных стадий заболеваний. Особое внимание следует уделить влиянию регенеративной медицины и тканевой инженерии на урологические заболевания. Разработка стратегий регенеративной медицины, включающих использование аутологичных стволовых клеток, представляет собой перспективное направление для преодоления ограничений, связанных с применением клеток, полученных из собственных тканей пациента. Это может существенно улучшить результаты аугментационных уретропластик. В связи с этим актуальность исследования и внедрения регенеративных технологий в клиническую практику становится очевидной. Эффективное применение современных методов лечения позволяет значительно улучшить результаты операций при стриктурах уретры, повышая качество жизни пациентов и снижая риск рецидивов. Однако данная дисциплина остается на начальных этапах своего развития, и для успешной реализации данных подходов в клинической практике необходимо углубленное понимание как материаловедения, так и биологии стволовых клеток. Без дополнительных исследований в этих областях трудно достичь оптимизации методов и обеспечить их безопасность и эффективность в лечении пациентов с урологическими патологиями.

Таким образом, дальнейшее изучение и разработка регенеративных подходов в контексте аугментационных уретропластик представляют собой важную задачу для научного сообщества и клиницистов. Это сотрудничество требует междисциплинарного взаимодействия между специалистами в области регенеративной медицины, урологии и тканевой инженерии для создания эффективных и безопасных методов лечения, способных удовлетворить потребности пациентов с различными урологическими патологиями.

1.4 Регенеративные технологии и клеточная терапия

На сегодняшний день в области регенеративных технологий и клеточной терапии используются зрелые дифференцированные клетки, клетки-предшественники и стволовые клетки, как эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) и мезенхимальные стромальные клетки (МСК), в качестве кандидатов для использования как вспомогательной терапии при реконструктивных операциях на уретре [62].

Применение клеточной терапии способствует восстановлению поврежденных тканей и образованию новых за счет антиапоптотических, антифиброзных, ангиогенных и иммуномодулирующих процессов, одновременно ускоряя эндогенную регенерацию с минимальными или незначительными побочными эффектами. Достижения в области применения стволовых клеток дают надежду пациентам, когда доступные методы лечения (хирургические и фармакологические) не всегда являются эффективными. Клетки-предшественники - это клетки, находящиеся на завершающей стадии дифференцировки, хотя они могут претерпевать фенотипические изменения при определенных условиях (например, при культивировании *in vitro*) [80,141]. Основные типы клеток-предшественников представляют собой эпителиальные клетки, включая аутологичные уротелиальные кератиноциты, аутологичные эпидермальные клетки, аутологичные мезотелиальные клетки и аутологичные оральные

кератиноциты, которые могут использоваться в качестве источников клеток при реконструктивных операциях на уретре [80,141].

Дифференцированные клетки (эндотелиальные клетки (ЭК) - гладкомышечные клетки (ГМК) или фибробласты) и основные типы клеток-предшественников, которые могут использоваться в реконструктивных операциях на уретре, включая аугментационную уретропластику, подробно описаны в следующих подразделах и обобщены со своими преимуществами и недостатками в таблице 1 [72,93,97,131].

Таблица 1 - Краткое изложение основных свойств клеток-предшественников и дифференцированных клеток, используемых в реконструктивных операциях на уретре

Тип клеток	Источник	Преимущества	Ограничения
Кератиноциты слизистой оболочки	Уретра	Точный уретральный фенотип	Травматизация уретры из-за инвазивности процедуры получения данного типа клеток, ограничения в получении, невозможности использования при аугментационной уретропластике
	Мочевой пузырь (биопсия)	Имеются успешные результаты доклинических исследований	Травматизация мочевого пузыря из-за инвазивности процедуры получения данного типа клеток
	Мочевой пузырь (смыв)	Имеются успешные результаты клинических исследований, легкость сбора и неинвазивный метод	Ограничения в получении, требуются фидерные клетки для создания культуры и недоступно для пациентов
	Слизистая полости рта	Имеются успешные результаты клинических исследований, легкость сбора и фенотип приспособлен к влажной среде	Ограничения в получении и плохая пролиферативная способность

Продолжение таблицы 1

Эпидермальные кератиноциты	Крайняя плоть/кожа	Большая пролиферативная способность и адаптированность к влажной среде	Отсутствие развития переходного эпителия, рубцевание места биопсии и недоступно у обрезанных пациентов
Фибробласты	Кожа	Поддержка выживания и адгезии кератиноцитов и секреция факторов роста	Ограничения в получении и рубцевание места биопсии
Мезотелиальные клетки	Сальник	Успешные результаты доклинических исследований, фенотипическая пластичность	Ограничения в получении и невозможность использования при аугментационной уретропластике
Эндотелиальные клетки	Кровеносные сосуды	Способствует ангиогенезу	Фенотипическая изменчивость и имеются лишь несколько исследований в отношении восстановления уретры
Гладкомышечные клетки	Мочевой пузырь/губчатое тело полового члена	Улучшает механические свойства трансплантата, способствует ангиогенезу и созреванию эпителия	Травматизация мочевого пузыря/губчатого тела полового члена из-за инвазивности процедуры получения данного типа клеток

Кератиноциты, представляющие собой основные клетки эпителиальной ткани, играют критически важную роль в поддержании гомеостаза и защитных функций кожи и слизистых оболочек. В зависимости от их происхождения и анатомической локализации, кератиноциты могут быть классифицированы на несколько типов, включая аутологичные уретральные кератиноциты, аутологичные оральные кератиноциты и эпидермальные кератиноциты. Исследования, проведенные как в клинических, так и в доклинических условиях, продемонстрировали эффективность применения этих типов кератиноцитов в реконструктивных операциях на уретре [74,93,108,134,139]. Данные исследования подчеркивают потенциал использования аутологичных кератиноцитов для улучшения результатов хирургического лечения и восстановления функциональности уретры, что открывает новые возможности для развития методов регенеративной медицины и хирургии.

Кератиноциты обычно могут подвергаться только нескольким пассажам в очень жестких условиях, поскольку они склонны к апоптозу при низкой плотности и дифференцировке, и старению в месте слияния. Для решения этих проблем все большее число исследователей предлагают подход совместного культивирования, при котором кератиноциты и фибробласты высевают на скаффолды [125]. Фибробласты поддерживают адгезию и выживаемость кератиноцитов, продуцируя ряд факторов роста, а также способствуют терминальной уротелиальной дифференцировке. Доклинические исследования показали, что оральные кератиноциты и фибробласты могут успешно восстанавливать длинные дефекты уретры [74,108].

Мезотелиальные клетки, получаемые из сальника, представляют собой перспективный источник клеток для использования в регенеративной медицине благодаря их способности к фенотипической пластичности [136]. В контексте уретропластики мезотелиальные клетки, выделенные из биоптатов сальника, продемонстрировали обнадеживающие результаты в доклинических исследованиях. В частности, были получены положительные результаты восстановления дефектов уретры на модели кролика, где использовалась

бесклеточная матрица мочевого пузыря, инокулированная аутологичными мезотелиальными клетками [122]. Эти данные подчеркивают потенциал мезотелиальных клеток в качестве эффективного инструмента для восстановления поврежденных тканей и открывают новые горизонты для дальнейших исследований в области клеточной терапии и регенеративной хирургии.

ЭК, выстилающие артерии, вены, капилляры и лимфатические сосуды, играют важную роль в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Они способствуют удалению продуктов метаболизма из дистальных тканей, транспортировке иммунных клеток, а также обеспечивают кислородом и питательными веществами [104]. В современных исследованиях васкуляризация рассматривается как критический фактор, определяющий успешность регенерации уретры. В этой связи эндотелиальные клетки становятся важным типом клеток для регенеративной медицины благодаря их ключевой роли в стимуляции ангиогенеза.

ГМК, применяемые в процессе реконструкции уретры, преимущественно изолируются из тканей мочевого пузыря и губчатого тела [92]. Эти клетки представляют собой ключевой компонент мышечного слоя уретры, играя критическую роль в обеспечении ее эластичности и предотвращении коллапса просвета. Более того, ГМК участвуют в поддержании эпителиально-мезенхимальных взаимодействий, которые необходимы для нормального процесса созревания уротелия. Таким образом, их функциональная активность является важным фактором, способствующим восстановлению и поддержанию структуры и функции уретры.

В целом, необходимы дальнейшие исследования, прежде чем использовать клетки-предшественники и дифференцированные клетки.

1.4.1 Использование стромально-васкулярной фракции жировой ткани

Применение стволовых клеток представляет собой перспективный подход к восстановлению тканей, обусловленный их уникальными свойствами

самообновления и способности к пролиферации, а также возможностью дифференцироваться в различные типы клеток [97]. При введении в организм стволовые и прогениторные клетки могут инициировать процессы восстановления тканей и органов, трансформируясь в клетки с определённой функцией [9]. Следует отметить, что МСК обладают потенциалом дифференцироваться в несколько типов клеток, включая нейроны, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки и эпителиальные клетки. Преимущества, связанные с использованием МСК, заключаются в их способности секретировать растворимые факторы, такие как факторы роста и противовоспалительные агенты, которые могут способствовать ангиогенезу и восстановлению тканей [93,97].

Локальные нарушения кровообращения, обусловленные различными патологиями, вызывают тканевую гипоксию. Гипоксия стимулирует продукцию цитокинов и хемокинов. *In vitro* и *in vivo* исследования показали, что некоторые из этих гипоксией-индуцированных цитокинов и хемокинов играют ключевую роль в рекрутировании МСК в зону повреждения [144]. Провоспалительные цитокины оказывают значительное влияние на стимуляцию ангиогенных, дифференцировочных, пролиферативных и иммуномодулирующих функций стволовых клеток. К числу таких провоспалительных маркеров относятся интерлейкин-1 α , интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерферон, которые играют ключевую роль в развитии фиброзных изменений при различных патологических состояниях в урологии [78,107]. Следует отметить, что все указанные цитокины активируют иммуномодулирующее действие МСК костного мозга [97]. Кроме того, агонист рецептора интерлейкина-6, секретируемый МСК, способен ингибировать секрецию TNF- α , активируемую макрофагами, а также апоптоз нейтрофилов [107]. Данные механизмы подчеркивают важность взаимодействия между воспалительными процессами и регенеративными свойствами стволовых клеток в контексте патогенеза различных заболеваний.

Таким образом, применение стволовых клеток в урологии открывает новые горизонты в лечении заболеваний мочевыводящих путей. Их уникальные свойства дают надежду на создание новых и эффективных методов лечения, которые улучшат качество жизни пациентов.

ИПСК, как и ЭСК, обладают способностью дифференцироваться практически в любой тип клеток [97]. Однако клиническое применение методов лечения ЭСК было ограничено этическими соображениями, а также их потенциальной иммуногенностью и канцерогенностью. Тем не менее, открытие ИПСК дает возможность использовать собственные соматические клетки пациента при реконструктивных операциях на уретре. Целесообразно изучить альтернативные способы применения клеточной терапии, не требующие генетической трансформации, квалифицированного персонала или длительного культивирования. Поэтому мы предлагаем стромально-васкулярную фракцию жировой ткани (СВФ) в качестве альтернативного источника клеточной терапии в оптимизации результатов аугментационной уретропластики (Таблица 2).

Таблица 2 - Преимущества и недостатки стромально-васкулярной фракции по сравнению с мезенхимальными стромальными клетками, эмбриональными стволовыми клетками и индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками, используемых в настоящее время в реконструктивных операциях на уретре

Тип клеток	Источник	Преимущества	Недостатки
СВФ	Жировая ткань	Получение и применение в тот же день, нет барьеров гистосовместимости (аутологичная ткань), гетерогенная структура, физиологически релевантный, доступность, высокий индекс безопасности и минимальная токсичность	Область применения в уретропластике находится в зачаточном состоянии, короткий срок хранения, переменная эффективность у пациентов, требуется многократные инъекции, степень пролонгированной эффективности неизвестна и мало что известно о влиянии возраста, пола, сопутствующих заболеваний на эффективность продукта
МСК	Костный мозг	Способствует неоваскуляризации	Инвазивная процедура, последствия для донора с необходимостью пребывания в лечебном учреждении после процедуры и ограничения в получении
	Жировая ткань	Широко охарактеризована, доступность, обильность клеток, низкая донорская, заболеваемость и выработка ряда факторов роста	Неоднородная клеточная популяция

Продолжение таблицы 2

	Моча	Неинвазивный метод и большая пролиферативная способность	Сниженная жизнеспособность клеток под воздействием мочи (токсичная среда)
	Волосяные луковицы	Неинвазивный метод и большая пролиферативная способность	Ограничения в получении, малоизученность и необходимы дополнительные исследования в отношении восстановления уретры
	Амниотическая жидкость	Большая пролиферативная способность и потенциал дифференцировки в сторону уротелиальной линии	Ограничения в получении и малоизученность
	Пуповинная кровь	Большая пролиферативная способность и доступность	Необходимы дополнительные исследования в отношении восстановления уретры
ЭСК	Эмбрионы человека	Можно дифференцировать в любой тип клеток уретры и подходит для моделей исследования <i>in vitro</i>	Этические вопросы, запуск онкогенеза и трудоемкий процесс дифференциации
ИПСК	Перепрограммированные клетки из тканей взрослого организма	Можно дифференцировать в любой тип клеток уретры, подходит для моделей исследования <i>in vitro</i> и нет этических проблем	Низкая эффективность перепрограммирования и дифференцировки, запуск онкогенеза и трудоемкий процесс дифференциации

У взрослых особей жировая ткань представляет собой потенциально ценный источник аутологичных стволовых клеток, обладающих значительным терапевтическим потенциалом. В частности, жировая ткань содержит обширное количество эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП), которые играют ключевую роль в ангиогенезе и восстановлении сосудистой сети, а также МСК, обладающих способностью дифференцироваться в различные клеточные типы, включая хондроциты, остециты и адипоциты [71]. Жировая ткань является высоко васкуляризированной структурой в организме, что подчеркивает ее значимость не только как резервуара для хранения энергии, но и как активного участника в регуляции метаболических процессов. Ремоделирование сосудистой сети в данной ткани представляет собой важный аспект, способствующий поддержанию гомеостаза. Ремоделирование сосудистой сети жировой ткани, включающее ангиогенез и изменения в существующих сосудах, существенно влияет на её функции. Адекватная васкуляризация обеспечивает метаболическую активность жировой ткани и её взаимодействие с другими органами, играя ключевую роль в общей физиологии организма [71]. Различные исследователи впервые описали популяцию клеток, напоминающих фибробласты, в СВФ жировой ткани, обладающих способностью *in vitro* дифференцироваться в адипогенные, миогенные, хондрогенные и остеогенные клетки. С момента этого открытия было проведено множество исследований, которые продемонстрировали, что СВФ содержит гетерогенную клеточную популяцию, представляющую значительный интерес как с биологической, так и с клинической точки зрения. Эти клетки способны образовывать сложные клеточные сети и выделять цитокины, осуществляя паракринное взаимодействие, что подчеркивает их потенциальную роль в регуляции клеточных процессов и восстановлении тканей. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к более глубокому пониманию механизмов регенерации и открытию новых терапевтических подходов к лечению различных заболеваний [110]. Современные исследования показывают, что СВФ жировой ткани -это сложная смесь клеток, включающая ЭК, ГМК, перициты, фибробласты, макрофаги, МСК и другие типы

стволовых клеток. Особый интерес представляют свойства и функции МСК, выделенных из жировой ткани, также известных как стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ). Эти клетки обладают уникальными характеристиками, включая способность к самообновлению и дифференцировке в различные клеточные линии, что делает их объектом активных исследований в области регенеративной медицины и клеточной терапии. Исследование СКЖТ может привести к новым подходам в лечении различных заболеваний, а также углубить понимание механизмов тканевой регенерации [56].

Следует отметить, что в настоящее время при лечении стриктур уретры применяются различные методы регенеративных технологий, включая плазму, обогащенную тромбоцитами (PRP-терапия), тканевую инженерию, клеточную терапию с использованием фибробластов, терапию с экзосомами, гидрогели с клетками, а также факторы роста и биологически активные молекулы. Механизм действия этих технологий, как правило, схож с механизмом действия СВФ, однако они различаются по составу клеточных компонентов и методам получения.

1.4.2 Клеточные субпопуляции и характеристика стромально-васкулярной фракции

Следует отметить, что СВФ представляет собой разнообразную и универсальную клеточную систему, степень разнообразия которой определяется рядом факторов, включая место получения жировой ткани, её тип, используемые методы выделения и индивидуальные особенности состояния пациента. Регенеративные способности СВФ, скорее всего, можно объяснить значительной гетерогенностью ее компонентов. В дополнение к СКЖТ клеточная среда СВФ включает преадипоциты, перициты, лимфоциты, ГМК, макрофаги M2, ЭКП и ЭК [56]. Преадипоциты - один из основных типов клеток в СВФ. J.E. Watson и соавторы (2014) показали, что преадипоциты (или дедифференцированные адипоциты) экспрессируют на одинаковом уровне маркеры стромальных клеток-

предшественников и МСК, такие как кластер дифференцировки (CD) 90+, CD44+, CD105+, CD34- и CD45-. Это свидетельствует о важной роли этих клеток в регенеративной способности СВФ [65]. Ряд авторов продемонстрировали, что около 2% выделенных первичных клеток СВФ экспрессировали гемопоэтические ассоциированные CD34+ и CD45+ и 7% экспрессировали мезенхимальные CD105+ и CD146+ [64,84]. Кроме того, клеточная популяция СВФ, экспрессировала набор маркеров, сходный с таковым для МСК костного мозга, таких как CD105/SH2, CD90, CD29, CD44, CD71 и SH3, наряду с низкой экспрессией CD31, CD45 и CD24 [123]. CD34+-положительные клетки СВФ стимулируют ангиогенез и секретируют факторы роста: гепатоцитный фактор роста-1, инсулиноподобный фактор роста-1 и фактор роста эндотелия сосудов [127]. Наличие клеток, экспрессирующих CD34+ в составе СВФ указывает на то, что клетки могут дифференцироваться не только по эндотелиальному фенотипу, но и по гемопоэтическому фенотипу [127]. В проведенной серии экспериментов *in vitro* была предпринята попытка увеличить количество клеток в СВФ, что привело к изменениям некоторых характеристик СВФ, таким как необходимость прикрепления МСК в течение нескольких пассажей и снижение количества CD34+ клеток в составе СВФ [94].

Таким образом, большинство авторов пришли к выводу, что культивируемые клетки СВФ несопоставимы с первично изолированными клетками СВФ по их биологическим свойствам [64,84,123]. Клеточная популяция СВФ, по-видимому, содержит моноциты/макрофаги, которые выделяют TNF- α и лептин при выделении из жировой ткани. Макрофаги и регуляторные Т-клетки, присутствующие в составе СВФ, играют важную роль в иммуномодуляции и ремоделировании тканей, необходимых для стимулирования регенеративной микросреды, за счет высокой экспрессии антагонистов рецептора интерлейкина-1 и антагонистов рецептора интерлейкина-10, что приводит к противовоспалительному эффекту. Макрофаги СВФ способны подавлять иммунный ответ, например, в опухолях, содержащих моноклеарные фагоциты M2 [58,119,120].

СВФ также богата ЭКП, которые, как доказано, стимулируют процесс ангиогенеза через механизмы, сопровождаемые активацией инсулиноподобного фактора роста-1 и фактора роста эндотелия сосудов [54,119,127]. Перициты, обнаруженные в СВФ, представляют собой сократительные клетки, которые обвивают ЭК и, как предполагается, способствуют ангиогенезу и регуляции кровотока в заживающих тканях. Исследования показали, что инъекция перицитов в поврежденную мышцу способствует регенерации мышц в клинически значимые сроки [143]. Стромальные клетки, полученные из СВФ, секретируют факторы, усиливающие клеточную адгезию и миграцию клеток, а также способствуют формированию тканевых скаффолдов [69]. Тем самым, основными свойствами СВФ являются противовоспалительные, регенеративные, стимуляция ангиогенеза и иммуномодулирующие (Таблица 3) [54,56,58,121].

Таблица 3 - Влияние стромально-васкулярной фракции на ткани

Свойство	Эффект на ткань
Противовоспалительное	Уменьшает отек тканей
Антиапоптотический	Уменьшает и останавливает запрограммированную гибель клеток
Антифибротный	Предотвращает адгезию тканей
Активация тканевых ингибиторов металлопротеиназ-1/3/4 и ингибирование активности ингибирование матриксных металлопротеиназ-1/3/13/28	Обеспечивает баланс тканей (гомеостаз)
Активация дезинтегрин и металлопротеиназы с тромбоспондиновыми мотивами 4/5	Обеспечивает баланс тканей (гомеостаз)

Продолжение таблицы 3

Регуляция провоспалительных молекул	Снижает уровни интерлейкина-1 β и интерлейкина-6
Активация антагонистов рецептора интерлейкина-1 и антагонистов рецептора интерлейкина-10	Снижает катаболический эффект интерлейкина-1
Восстановление внеклеточного матрикса	Повышает уровень гликозаминогликанов

1.4.3 Методы получения стромально-васкулярной фракции из жировой ткани

Наиболее распространенный метод выделения СВФ основан на ферментативном расщеплении жировой ткани такими ферментами, как коллагеназа, трипсин или диспаза [142]. Хотя некоторые этапы методики выделения СВФ из жировой ткани довольно разнообразны, в целом способ изоляции СВФ подчиняется стандартной операционной процедуре. Различия заключаются, главным образом, в количестве стадий промывки центрифугата, концентрации ферментов, параметрах центрифугирования, методах лизиса эритроцитов, а также в условиях фильтрации и, в конечном итоге, культивирования. Процедура выделения СВФ заключается в последовательной промывке жировой ткани с последующим ферментативным расщеплением, после чего клеточная составляющая фракции диссоциируется с помощью протокола дифференциального центрифугирования. Затем происходит сепарирование зрелых адипоцитов, удаление жирных кислот и ферментативных растворов.

Для ферментации используются коллагеназы типа I и типа II, а также их подтипы или комбинации. Коллагеназы класса надлежащей производственной практики производятся рекомбинантными бактериями и обычно доставляются в лиофилизированной форме. Их активность зависит от партии, а чистота - от производителя [32,42,98]. Тем не менее, концентрации ферментов обычно

указываются в весовых процентах на объем (масса/объем), что приводит к неравномерности между различными выделениями, даже если используется один и тот же протокол. Концентрации, указанные в современной литературе, находятся в диапазоне от 0,075% (масса/объем) до 0,3% (масса/объем) [32, 98].

В процессе выделения СВФ обязательной для включения считается стадия лизиса эритроцитов с целью предотвращения эритроцитарной контаминации и уменьшения количества клеток гемопозитического происхождения [98]. После еще одного необязательного этапа промывки СВФ либо криоконсервируют, либо культивируют в среде для размножения [98]. Фракция прикрепленных к пластику клеток, включая СКЖТ, может быть получена после пассивирования, криоконсервации или дальнейшего культивирования для увеличения количества более гомогенной популяции СКЖТ [39]. Поскольку использование ферментов сопряжено с высокими затратами и может повлиять на безопасность и эффективность, ряд исследователей сосредотачивается на механических (неферментативных) методах выделения, использующих силу сдвига, центробежную силу, радиацию и давление [61,82]. Этот механический этап заменяет ферментативное расщепление для отделения клеток или клеточных агрегатов от жировой ткани. Тем не менее, как и в случае ферментативных методов выделения клеток, диапазон протоколов и методов неферментативного выделения клеток также сильно различается [61].

В последнее время наблюдается тенденция к использованию механических методов для выделения СВФ из-за потенциальных побочных эффектов, связанных с ферментативным расщеплением (Таблица 4) [55,60,90]. Механический способ выделения СВФ также можно использовать для получения микронизированных тканевых фрагментов, так как в процессе остаются стромальноподобные ткани. Гетерогенность клеточного состава СВФ в этих микронизированных фрагментах играет важную роль в его функциональных характеристиках. После механического воздействия уровень поверхностных маркеров стволовых клеток жировой ткани (СКЖТ) возрастает в два раза, хотя ферментативное расщепление приводит к увеличению как числа, так и плотности клеток. Эффективность

процесса выделения может варьироваться в зависимости от марки и партии используемого фермента [55,60,90].

Таблица 4 - Преимущества и недостатки ферментативных и механических методов выделения стромально-сосудистой фракции

Особенности	Ферментативное расщепление	Механическое разделение
Начальное количество жировой ткани	300 мл	60мл
Инкубация	(+)	(-)
Промывка	(+)	(-)
Центрифугирование	(+)	(-)
Наличие специфического Оборудования	(+)	(-)
Одноразовые расходные материалы	(+)	(+)
Надежность	(+/-)	(+)
Бактериальная контаминация	(+/-)	(-)
Связанные с ферментами побочные эффекты в тканях	(+)	(-)
Стоимость внедрения	Высокий	Низкий
Продолжительность реализации	Около 2 часов	Около 1 часа
Количество клеток	Высокий	Низкий
Маркеры клеточной поверхности	Низкий	Высокий

Методика ферментативного и механического получения СВФ хорошо разработана. Сохранение целостности внеклеточного матрикса с помощью механического воздействия является одним из преимуществ данного метода. Целостность тканей играет ключевую роль в защите клеток от повреждений и обеспечивает биофизическую поддержку. Геномная стабильность таких тканей выше, однако их компоненты не могут постоянно поступать в кровь. При использовании механического метода плотность клеток составляет около 5,0%, в то время как при комбинированном подходе с ферментативным расщеплением этот показатель возрастает до 25,9% [55,60,90]. Процесс получения СВФ можно описать следующими этапами: (а) липосакция, (б) механическое разделение или фраксинация, (в) начальная фильтрация, (г) промывание, (д) окончательная фильтрация, (е) забор СВФ и жирового трансплантата, (ж) подсчет и/или характеристика клеток. Центрифугирование и/или инкубация могут быть включены или не включены ни в один из этих этапов.

Количество клеток увеличивается в несколько раз при ферментативной изоляции, тогда как маркеры клеточной поверхности лучше экспрессируются, когда ферменты не используются [53]. Кроме того, использование ферментов для выделения СВФ может вызвать тяжелую воспалительную реакцию, массивную лимфоцитарную инфильтрацию и неоваскуляризацию введения *in vivo* [61]. Промывание, встряхивание, вибрация и центрифугирование являются распространенными методами для механической экстракции стволовых клеток из жировой ткани. Однако преимущества и недостатки этих способов до сих пор остаются не до конца изученными. Также не установлены точные параметры скорости и времени этих процедур. Силы, действующие на клетки во время этих этапов и фильтрации, могут негативно сказаться на количестве жизнеспособных клеток. Все клетки, вне зависимости от их источника, должны проходить проверку на наличие поверхностных маркеров CD31, CD34, CD45, CD73, CD90 и CD105 с использованием проточной цитометрии перед их дальнейшим применением.

1.4.4 Обоснование использования стромально-васкулярной фракции при урологических заболеваниях

Применение СВФ вызывает большой интерес у урологов не только при лечении стриктур уретры, но и в различных других областях генитальной хирургии, например, при эректильной дисфункции (ЭД) и болезни Пейрони.

ЭД, определяемая как неспособность достигать или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта, представляет собой глобальную проблему, от которой страдают примерно 150 миллионов мужчин во всем мире, и ее распространенность растет [79]. Рост распространенности ЭД, помимо старения населения, может быть связан с сопутствующим увеличением атеросклероза, метаболического синдрома и диабета [79]. Радикальная простатэктомия при раке предстательной железы является наиболее частой ятрогенной причиной ЭД, которая сохраняется, несмотря на внедрение роботизированных и органосберегающих технологий [79]. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) являются препаратами первой линии для лечения ЭД, однако, более 20% пациентов прекращают прием ингибиторов ФДЭ-5 в течение трех лет из-за недостаточной эффективности. За последнее десятилетие наблюдается растущий интерес к использованию МСК для лечения ЭД [95].

Болезнь Пейрони является еще одним урологическим заболеванием, при котором использование терапии стволовыми клетками тестируется на доклинических моделях [145]. Болезнь Пейрони представляет собой патологическое состояние, характеризующееся аномальным отложением коллагена I и III типа в виде бляшки или рубца в белочной оболочке полового члена [145]. Болезнь Пейрони может вызвать значительное искривление полового члена, деформацию и боль, а также ЭД [79,145]. Хотя механизм, лежащий в основе болезни Пейрони, остается неизвестным, предполагается, что повторяющиеся микротравмы и нераспознанные макротравмы полового члена во время полового акта способствуют воспалительной и профиброзной реакции, что

приводит к образованию бляшек [115]. Травма вызывает микрокровоизлияния и возможное отложение фибрина, что усиливает синтез трансформирующего фактора роста β -1 и, тем самым, увеличивает выработку и отложение коллагена фибробластами и миофибробластами [115].

Известно, что коллагеназа *Clostridium Histolyticum* демонстрирует значительную клиническую эффективность в уменьшении искривления полового члена (среднее уменьшение примерно на 30%), а также в улучшении качества жизни и сексуальной функции, что количественно оценивается с помощью опросника по болезни Пейрони [103]. Коллагеназа *Clostridium Histolyticum* обладает способностью лизировать бляшки при болезни Пейрони, тем не менее, по-прежнему сообщается об остаточной боли в половом члене, искривлении и деформации после лечения [103]. Таким образом, существует потребность в вариантах лечения, которые могут решить проблему на молекулярном уровне. Следовательно, лечение стволовыми клетками или СВФ идеально подходит для решения данной проблемы. Основные механизмы с помощью, которых СВФ может способствовать регенерации тканей и улучшению симптомов ЭД и болезни Пейрони многогранны. Во многих доклинических исследованиях было показано, что СВФ способствует дифференцировке и пролиферации клеток, развитию каркаса внеклеточного матрикса, ангиогенезу и иммуномодуляции [126,129]. Более того, между этими процессами существует значительная перекрестная связь паракринного характера. Было высказано предположение, что регенерация нервов, опосредованная СВФ, является результатом дифференцировки СКЖТ, а также паракринной передачи сигналов для рекрутирования и активации шванновских клеток хозяина [130]. СВФ, введенная в язвы диабетической стопы и ожоговые раны, также продемонстрировала повышенное привлечение фибробластов и сокращение времени заживления [113]. Еще одним преимуществом СВФ является то, что она содержит фибробласты, секретирующие внеклеточный матрикс, которые могут служить каркасом для растущих тканей и ускорять регенерацию. Клеточная среда СВФ также идеальна для стимуляции ангиогенеза и неоваскуляризации, что может быть особенно

полезным при лечении ЭД. Кроме того, исследование *in vitro* показало, что совместная имплантация ЭКП и СКЖТ (синергизм клеток СВФ) приводит к большему ангиогенезу в тканях реципиента по сравнению с ЭКП или только СКЖТ [106]. Это подтверждает представление о том, что СВФ может проявлять улучшенные регенеративные свойства по сравнению с применением только СКЖТ. Последним, заслуживающим внимания паракринным эффектом СВФ, является его иммуномодулирующий эффект. СВФ содержит богатые популяции как макрофагов M2, так и регуляторных Т-клеток, секретирующих иммуносупрессивные цитокины [119].

СВФ дает значительные перспективы для использования в регенерации поврежденных тканей, особенно тех, которые требуют восстановления сосудистой и эндотелиальной выстилки. Поэтому, использование СВФ в качестве новой регенеративной технологии при реконструктивных операциях на уретре имеет большие перспективы.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое исследование проведено на базе урологического отделения Клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирского государственного медицинского университета» Минздрава России (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России). Экспериментальная и аналитическая части исследования были выполнены в лаборатории морфологии Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

В соответствии с установленными этическими нормами и требованиями клиническая часть данного исследования, в которой при лечении пациентов со стриктурой уретры использовалась СВФ, полученная из аутологичной жировой ткани, и ОКТ в качестве дополнительного метода диагностики, а также экспериментальная часть исследования, в которой применялись лабораторные животные, была одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 15 декабря 2021 года).

2.1 Создание экспериментальной модели и морфологическое исследование образцов

Основной целью данного эксперимента являлось исследование влияния СВФ, полученной из аутологичной жировой ткани, на процессы альтерации и репарации в зоне уретрального анастомоза. В данном контексте особое внимание уделялось применению современных цифровых методов морфологического анализа, что позволило более точно оценить изменения на клеточном уровне и выявить потенциальные механизмы регенерации. Исследование проводилось на 30 самцах кроликов породы «Шиншилла» с массой от 2200 до 2500 гр.

Перед началом эксперимента была проведена предварительная работа по исключению соответствующей патологии. Лабораторные животные содержались

с обеспечением им регулярного качественного ухода и свободного доступа к пище и воде. В процессе организации содержания лабораторных животных строго соблюдались «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденные Главным государственным санитарным врачом СССР 6 апреля 1973 года (номер 1045–73). Данные правила обеспечивают высокие стандарты гигиены и безопасности, что является необходимым условием для проведения этически обоснованных и научно корректных экспериментов. Все аспекты содержания животных, включая их размещение, кормление и уход, были организованы в строгом соответствии с указанными нормами, что гарантирует соблюдение благополучия животных и достоверность получаемых результатов исследований.

В ходе реализации настоящего эксперимента была осуществлена комплексная оценка и анализ ряда нормативно-правовых актов, регламентирующих использование животных в научных исследованиях. В частности, значительное внимание было уделено «Правилам проведения исследований с использованием экспериментальных животных», утвержденным приказом Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1977 года № 755, а также последующим изменениям, внесенным 27 июля 1978 года. Эти правила определяют основные принципы и требования к проведению экспериментов с животными, направленные на минимизацию их страданий и обеспечение благополучия. Также была рассмотрена «Европейская конвенция по защите животных», принятие которой состоялось в Страсбурге 18 марта 1986 года. Данная конвенция служит важным инструментом для обеспечения соблюдения этических стандартов в научных исследованиях, связанных с использованием позвоночных животных. Она устанавливает обязательные нормы, касающиеся условий содержания и обращения с животными, что способствует повышению уровня ответственности исследователей и институтов, проводящих подобные эксперименты. Кроме того, в процессе работы опирались на «Международные рекомендации (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1986 год). Условия содержания и

ухода за экспериментальными животными полностью соответствовали требованиям приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 1 апреля 2016 года, который устанавливает нормы надлежащей лабораторной практики.

На первом этапе эксперимента было проведено моделирование стриктур уретры в соответствии с методом, предложенным Y. Hai-Jun и соавторами (2022) [128]. Предоперационная подготовка включала голодание в течение 24 часов перед хирургическим вмешательством, питьевая вода была доступна без ограничений. В процессе анестезии и после неё животные находились в теплом помещении. Для достижения анестезии использовали комбинированный препарат «Золетил 100» (S. Virbac, Франция) согласно рекомендациям инструкции. Препарат вводился внутримышечно в область бедра в дозировке 2 мг на каждые 100 г массы тела животного. Действие препарата обеспечивало достаточную анальгезию, мышечную релаксацию и седативный эффект.

Ход операции: животное фиксировалось на столе для хирургических манипуляций над лабораторными животными, после обработки операционного поля проводилась мобилизация и фиксация полового члена, далее выполнялся доступ к уретре (Рисунок 1). Для идентификации просвета уретры, в мочеиспускательный канал вводился мочеточниковый катетер №6 Ch (Рисунок 2). Далее уретра рассекалась в продольном направлении по вентральной поверхности (Рисунок 3), бралась на держалки, и с помощью электрохирургического аппарата ERBE VIO 3 (Германия) мощностью 40 Вт в биполярном режиме осуществлялось повреждение слизистой оболочки уретры по дорсальной полуокружности (Рисунок 4).

Целостность уретры восстанавливалась синтетической рассасывающейся нитью «Monosyn-6/0» (B. Braun, Германия). Мочеточниковый катетер №6 Ch из уретры животного (VOLKMANN, Германия) удалялся через 24 часа после операции (Рисунок 5).



Рисунок 1 - Формирования операционного доступа, половой член взят на держалки.

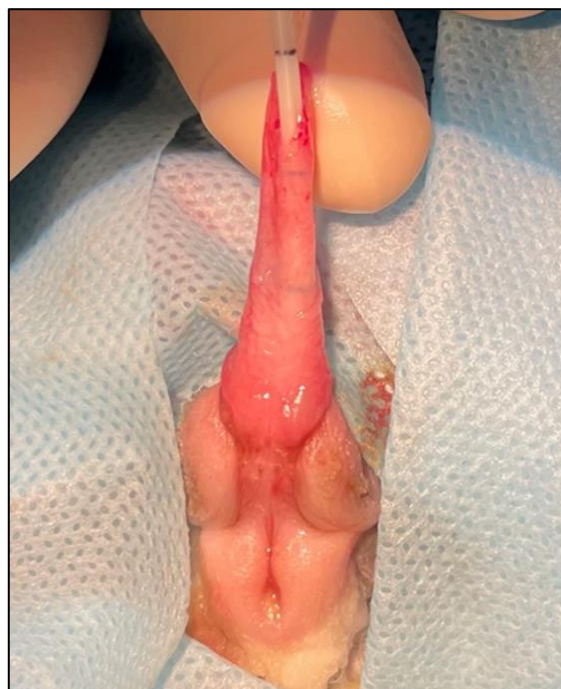


Рисунок 2 - Мобилизация уретры и установка мочеточникового катетера.

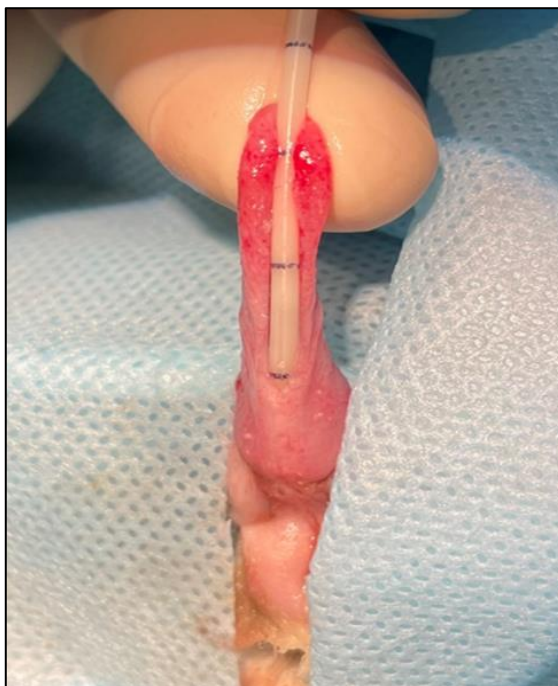


Рисунок 3 - Рассечение уретры по вентральной поверхности.



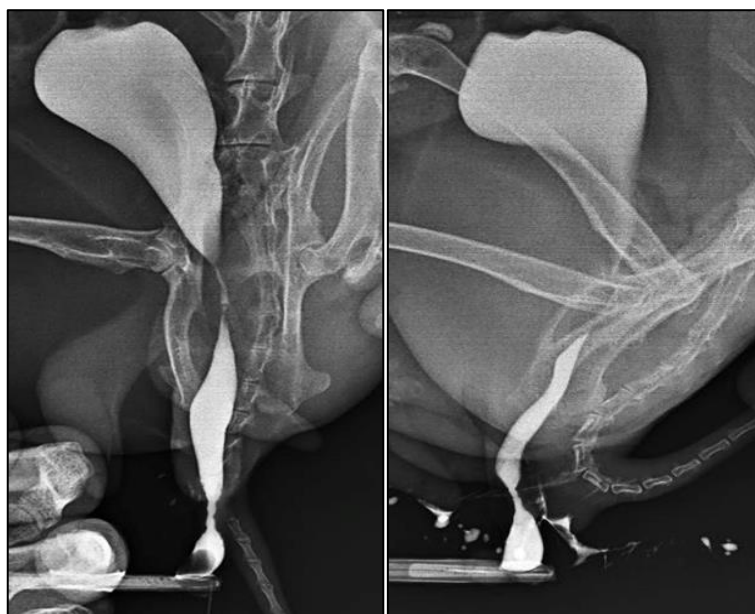
Рисунок 4 - Уретра взята на держалки, коагуляция стенки уретры по дорсальной полуокружности.



Рисунок 5 - Ушивание послеоперационной раны и установка мочеточникового катетера.

В течение 24 часов после операции животным не давали корм, но доступ к воде оставался свободным. По истечении этого времени их переводили на обычный рацион.

В качестве диагностического критерия для оценки полученных данных использовалась ретроградная уретрография, которая проводилась в двух проекциях: а) прямой, б) боковой (Рисунок 6). Через месяц после моделирования у 24 кроликов была выявлена стриктура уретры, у 4 кроликов стриктура не наблюдалась, а у 2 кроликов образовался уретро-кожный свищ. Последние 6 кроликов выведены из эксперимента.



А

Б

Рисунок 6 - Ретроградная уретрография: прямая проекция (А), боковая проекция (Б).

Рентгенологическое исследование экспериментальных животных проводилось в университетской ветеринарной клинике Башкирского государственного аграрного университета (г.Уфа), за что мы выражаем благодарность заведующему кафедрой морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней, доктору ветеринарных наук, профессору Сковородину Евгению Николаевичу, а также руководителю клиники, кандидату ветеринарных наук Парамонову Виталию Владимировичу.

Вторым основным этапом экспериментального исследования стало хирургическое лечение стриктур уретры методом аутоотрансплантации оральной слизистой и введением СВФ, полученной из аутологичной жировой ткани.

Лабораторные животные были разделены на две группы: основная группа (n=12), которой была проведена аугментационная уретропластика оральной слизистой с введением СВФ, и группа сравнения (n=12), которой была проведена аугментационная уретропластика оральной слизистой без дополнительных интраоперационных процедур.

Процесс предоперационной подготовки, анестезии кроликов, формирования хирургического доступа, мобилизации уретры и послеоперационного ухода аналогичны первому этапу эксперимента.

Этап получения СВФ проведен по методике Sh. Khan с соавторами (2021), W. Jing с соавторами (2019) [91,118]. Забор материала для выделения СВФ осуществлялся в асептических условиях; разрез производился в межлопаточной области длиной 2,5-3 см (Рисунок 7), извлекалась «жировая подушечка» (Рисунок 8). Полученный материал омывался физиологическим раствором натрия хлорида и высушивался марлевыми шариками. «Жировую подушечку» морцеллировали хирургическими ножницами до получения однородной массы (Рисунок 9), далее проводилась механическая эмульгация путем дифференцированного переноса между шприцами со скоростью 10 мл/с в течение 1 минуты (Рисунок 10). Полученную субстанцию переносили в двойной шприц Артрекс (Arthrex ACP, Германия) объемом 15 мл и центрифугировали при режиме 2000 оборотов в минуту (центрифуга Hettich Rotofix 32A с подвижным ротором 1206-ART, Германия) в течение 3 минут (Рисунок 11). Полученная тканевая субстанция под масляным слоем была определена как СВФ и отсепарирована для дальнейшего применения в общем объеме около 0,5 мл.



Рисунок 7 - Разрез в межлопаточной области.

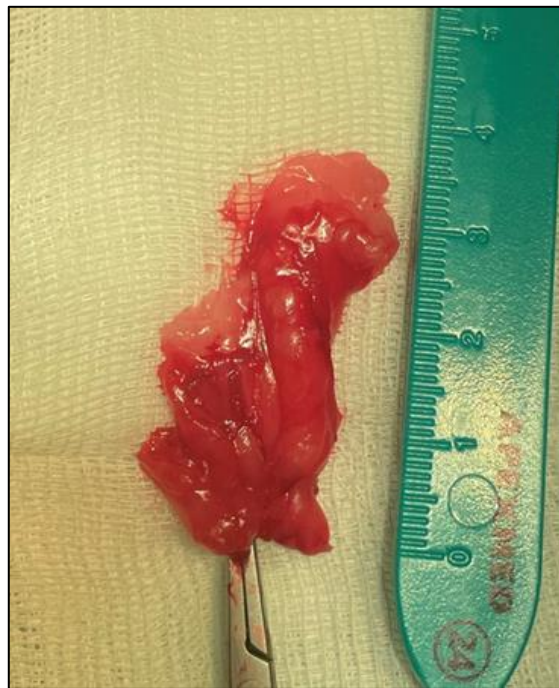


Рисунок 8 - Извлечённая жировая подушка.

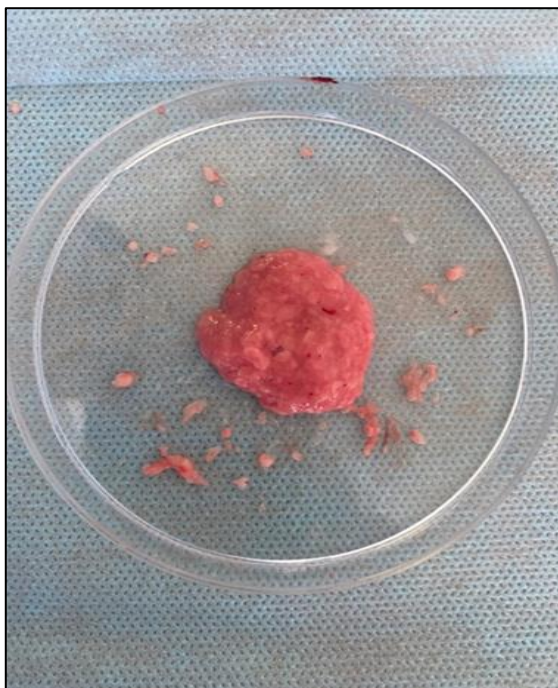


Рисунок 9 - Измельченная жировая ткань.



Рисунок 10 - Эмульгирование жировой ткани механическим путем.

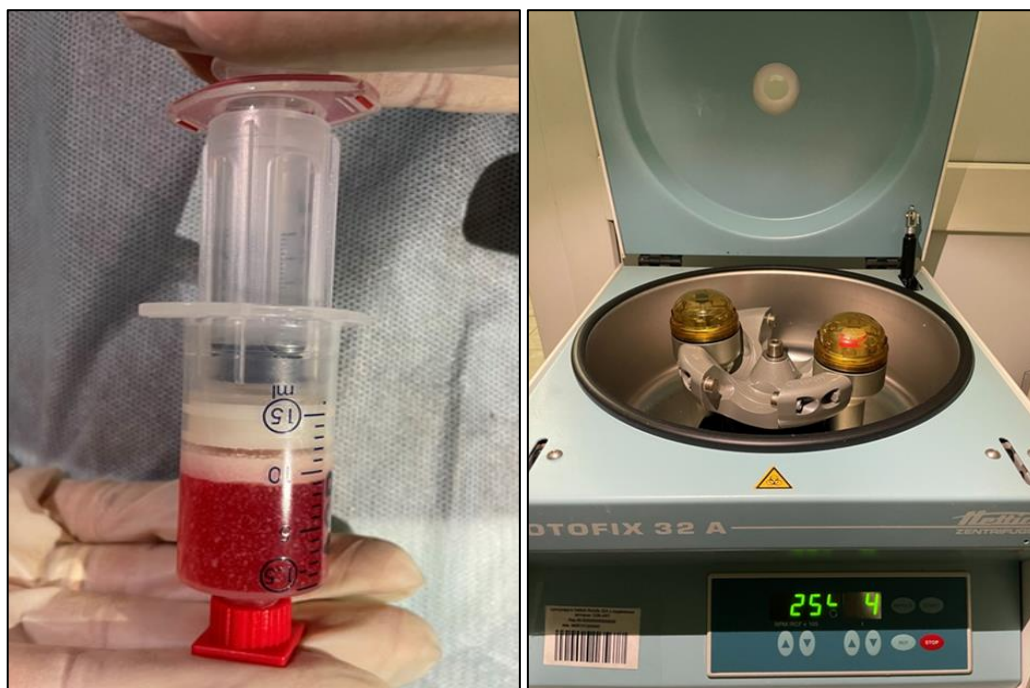


Рисунок 11 - Центрифугирование морцелированной жировой ткани.

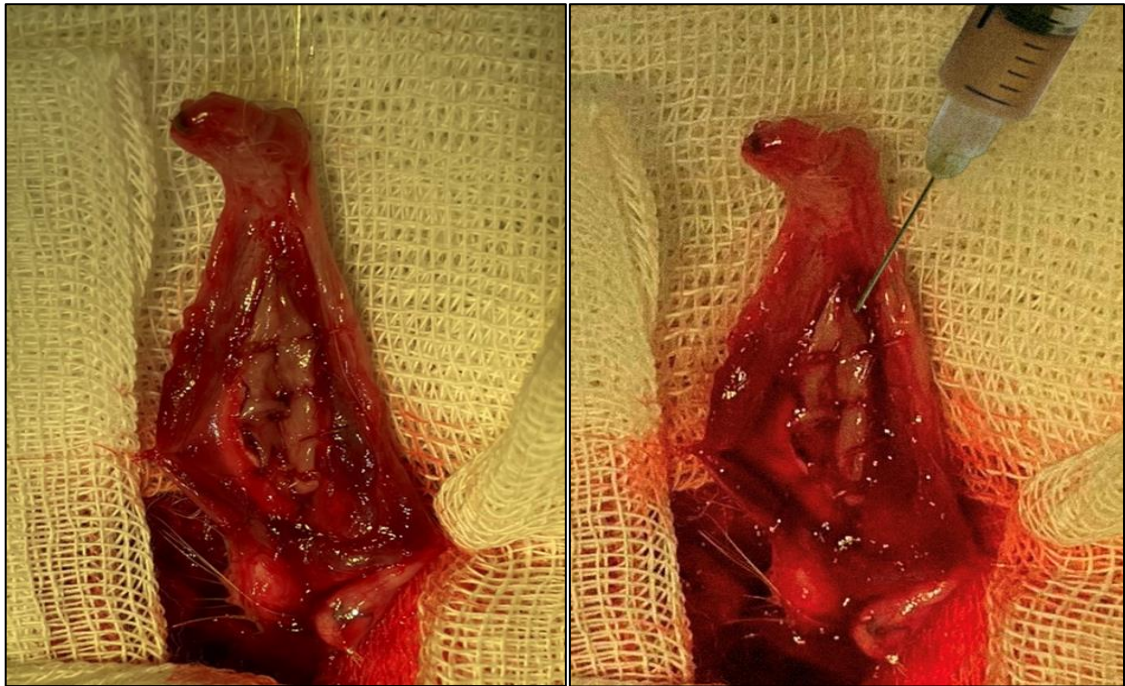
Далее, согласно методике F.S. Geovanne с соавторами (2008), был проведен этап забора оральной слизистой [76] (Рисунок 12). Аналогично первому этапу рассекалась вентральная стенка уретры, визуально идентифицировалась зона стриктуры уретры, которая рассекалась по дорсальной поверхности уретры (дистальнее и проксимальнее стриктуры на 0,5 см) (Рисунок 13), после чего подшивали оральный графт. С помощью инсулинового шприца Vogt Medical объемом 1 мл U100 с иглой 30G*8 мм вводили СВФ в спонгиозную ткань уретры, под белочной оболочкой кавернозных тел и в зону анастомоза в объеме 0,5 - 1 мл (Рисунок 14). Операция завершалась ушиванием уретры, послойным ушиванием раны синтетической рассасывающейся нитью «Monosyn-6/0» (B. Braun, Германия) и установкой мочеточникового катетера 6 Ch (VOLKMANN, Германия) (Рисунок 15), последний удалялся на 3-й день после операции.



Рисунок 12 - Этап забора графта.



Рисунок 13 - Этап рассечения дорсальной стенки уретры.



А

Б

Рисунок 14 - Этап подшивание графта (А) и введение СВФ (Б).



Рисунок 15 - Ушивание раны и установка уретрального катетера.

С целью гистоморфологической оценки эффективности трансплантации животные выводились из эксперимента на 7, 14, 30 и 60-е сутки путем применения препарата "Золетил 100" в летальной дозе, составлявшей 20 мг на 100

г веса животного. Фиксация образцов тканей фрагментов уретры выполнялась с помощью 10% раствора формалина (в качестве буфера использовалась соляная кислота) в течение 24 часов.

Материал фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине. Затем была выполнена стандартная гистологическая обработка в изопропиловом спирте возрастающих концентраций, далее заключали в парафин (Биовитрум, РФ), изготавливали срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином (Биовитрум, РФ), гистохимической окраской по Ван-Гизону с целью определения колагеновых волокон (Биовитрум, РФ). Стеклопрепараты были оцифрованы на сканирующем микроскопе Pannoramic 250 (3DHISTECH Ltd., Венгрия). Морфометрия была посчитана в программе QuPath 0.5.1 [105] с открытым исходным кодом.

2.2 Материалы и методы клинической части исследования

Основой исследования стал проспективный и ретроспективный анализ результатов клинического обследования и лечения 109 мужчин с протяжёнными стриктурами уретры в возрасте от 18 до 70 лет.

Диагноз «стриктура уретры» был установлен на основании результатов амбулаторного и клинического обследования, включающего в себя детальный опрос пациента, сбор анамнеза, проведение лабораторных анализов крови и мочи, а также урофлоуметрии при сохранном акте мочеиспускания и рентгенологического исследования. По показаниям проводилось определение уровня простатоспецифического антигена и дополнительные обследования. Пациенты с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования не были включены в данное исследование.

Пациенты прошли обследование в соответствии с Клиническими рекомендациями по стриктурам уретры, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2021 году с изменениями, внесенными в 2024 году.

1. Сбор жалоб.
2. Сбор анамнеза.
3. Фискальное обследование.
4. Лабораторные диагностические исследования.
5. Неинвазивная специальная диагностика (заполнение пациентами анкет IPSS, QoL, МИЭФ-5, урофлоуметрия (у пациентов с сохраненным актом мочеиспускания) и УЗИ почек, мочевого пузыря, простаты и определением остаточной мочи (у пациентов с сохраненным актом мочеиспускания)).
6. Инвазивные методы диагностики мочеиспускательного канала: ретроградная уретрография, микционная цистоуретрография и фистулография.
7. Иные диагностические исследования мочеиспускательного канала: соноуретрография, магнитно-резонансная томография, оптическая когерентная томография (не входит в Клинические рекомендации).

В результате проведенного опроса пациентов были выявлены характерные симптомы, свидетельствующие о наличии урологических расстройств. Следует отметить, что в числе основных клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов, отмечались затруднения при мочеиспускании, которые характеризуются слабой струей мочи и субъективным ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря. Также жаловались на случаи периодических задержек мочеиспускания и непроизвольной утечки мочи, возникающей в результате физической активности, кашля, ходьбы или непосредственно после завершения акта мочеиспускания. Дополнительно пациенты сообщали о частом мочеиспускании, которое сопровождается болевыми ощущениями и дискомфортом до, во время, так и после акта мочеиспускания. В ряде случаев наблюдалось наличие надлобкового дренажа для отведения мочи.

В процессе сбора данных истории заболевания особое внимание уделялось предшествовавшей катетеризации мочевого пузыря, хирургическим манипуляциям, проводимым через уретру, травмам промежности и уретры,

перелому костей таза, предшествовавшим инфекциям уретры, включая инфекции, передаваемые половым путем и некоторым другим, более редким возможным причинам (введение инородных предметов или агрессивных жидкостей в уретру). Оценивался сексуальный анамнез пациентов.

Физикальное обследование проводилось в строгом соответствии с общепринятыми методическими рекомендациями, что обеспечивало высокую стандартизацию и достоверность получаемых данных. В процессе клинического осмотра наружных половых органов осуществлялась тщательная оценка степени их анатомического развития, а также состояния кожных покровов полового члена, внешних проявлений склероатрофического лишая. Особое внимание уделялось выявлению свищевых отверстий, рубцов и деформаций, которые могут свидетельствовать о наличии патологии. При этом акцентировалось внимание на состоянии наружного уретрального отверстия. При пальпации оценивали эластичность полового члена, плотность и подвижность уретры.

При проведении общепринятых лабораторных диагностических исследований были оценены следующие параметры: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, уровень простатспецифического антигена, а также результаты бактериальной контаминации и инфекционного процесса. Исследования осуществлялись в клинических и бактериологических лабораториях Клиники Башкирского государственного медицинского университета.

Проведён общий анализ крови, включающий оценку гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя, гематокрита, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, времени свёртывания крови и скорости оседания эритроцитов. Эти параметры являются ключевыми индикаторами состояния кровеносной системы и могут служить важными маркерами для диагностики различных заболеваний.

В ходе данного исследования был проведён всесторонний анализ мочи, целью которого стало детальное изучение её физико-химических и микроскопических свойств. В частности, были исследованы такие показатели, как цвет, прозрачность, удельный вес, уровень pH и содержание белка. Эти данные

позволяют оценить функциональное состояние почек и выявить возможные патологические изменения. Кроме того, было осуществлено количественное определение форменных элементов крови, таких как эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, а также анализ эпителиальных клеток мочевых путей, цилиндров и слизи.

В биохимическом анализе крови были проведены исследования уровня общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина и билирубина. Также оценена активность различных ферментов, что позволяет получить представление о функциональных и метаболических нарушениях.

У всех пациентов старше 45 лет был осуществлён анализ на определение уровня простатоспецифического антигена в сыворотке крови.

Определение бактериальной контаминации и инфекционного процесса в мочевых путях является важным критерием подготовки пациентов к оперативному лечению и может существенно влиять на исход операции. Проведение санации мочевых путей с учетом результата уроантибиотикограммы является важным этапом подготовки к плановой реконструктивной операции на уретре. Пациенты с микробным числом более $\times 10^5$ к оперативному лечению допускались после санации мочевой инфекции и контрольного обследования.

Далее пациенты проходили ряд неинвазивных специализированных диагностических процедур, направленных на изучение их клинического состояния здоровья.

Согласно шкале IPSS, симптомы, ассоциируемые с нижними мочевыми путями, классифицируются на три основные категории в зависимости от степени их выраженности. Суммарный балл, не превышающий 7, свидетельствует о наличии легких нарушений, что указывает на минимальное влияние симптомов на качество жизни пациента. Диапазон от 8 до 19 баллов демонстрирует умеренные нарушения, подразумевающие более заметное проявление симптоматики и определённое снижение уровня комфорта. В то же время результаты в пределах 20-35 баллов коррелируют с тяжелыми нарушениями, что требует внимательного клинического подхода и возможного вмешательства. Оценка субъективных

симптомов проводилась пациентами самостоятельно с использованием стандартизированных анкет.

Качество жизни (QoL) у пациентов оценивалось с использованием специализированного опросника, который предусматривал шкалу оценок, варьирующуюся от 0 до 6 баллов. В данной шкале 0 баллов соответствовало категории «отличное качество жизни», в то время как 6 баллов указывало на категорию «очень плохое качество жизни». Данная методология позволяет осуществить объективную оценку субъективных восприятий пациентов относительно их жизненных условий и здоровья, что является важным аспектом в контексте клинических исследований и оценки эффективности оперативных вмешательств.

Для оценки эректильной функции в настоящем исследовании применялась шкала МИЭФ-5, что позволило провести детальный анализ влияния реконструкции уретры на качество эрекции. Согласно данной шкале, эректильная функция классифицируется на несколько категорий: нормальная (21-25 баллов), легкая ЭД (16-20 баллов), умеренная ЭД (11-15 баллов) и значительная ЭД (5-10 баллов). Эта градация позволяет не только оценить текущее состояние эректильной функции, но и сопоставить полученные результаты с данными предыдущих исследований, что способствует более глубокому пониманию клинических исходов реконструктивных вмешательств.

Всем пациентам с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием проводилось урофлоуметрическое обследование до и после оперативного лечения. Данный метод позволяет предварительно определить причину симптомов нижних мочевыводящих путей. В исследовании урофлоуметрии были систематически оценены ключевые параметры: время мочеиспускания, максимальная и средняя скорости потока мочи, время достижения максимальной скорости потока, объём мочи и время задержки перед началом мочеиспускания. Данные показатели представляют собой важные индикаторы, позволяющие осуществить комплексную оценку функционального состояния нижних мочевыводящих путей. Их анализ способствует выявлению нарушений в

динамике мочеиспускания и обеспечивает более точное понимание клинической картины пациента, что в свою очередь может иметь значительное значение для диагностики и мониторинга различных урологических заболеваний. В своей работе мы использовали урофлоуметр DELPHIS В с подключением к персональному компьютеру (LABORIE MEDICAL TECHNOLOGIES (Канада)) (Рисунок 16).

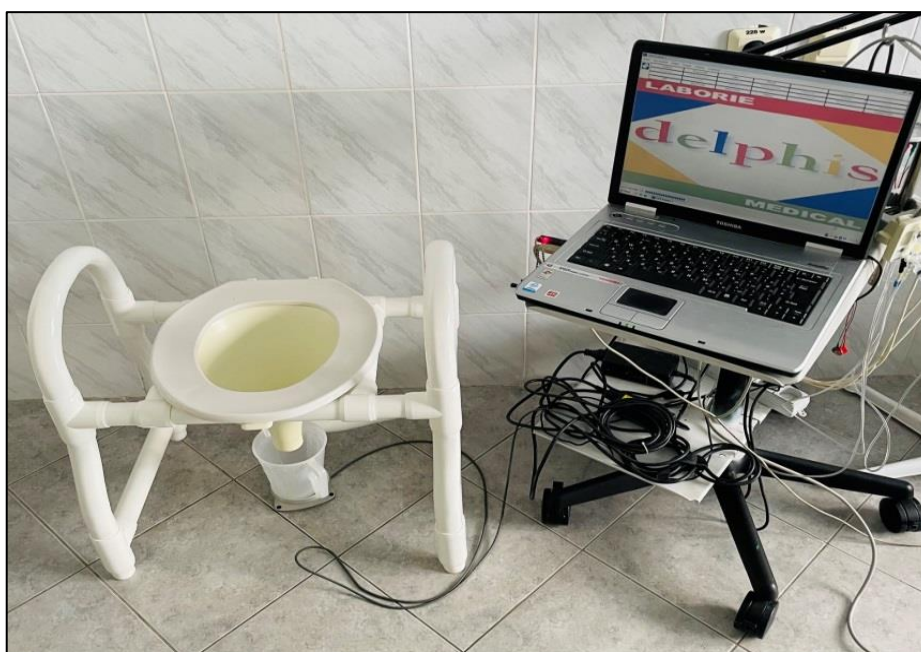


Рисунок 16 - Урофлоуметр DELPHIS В с подключением к персональному компьютеру.

На примере нормальной урофлоуметрии (Рисунок 17) видно, что форма кривой с минимальным количеством пиков позволяет легко определить момент достижения максимальной скорости потока и время, прошедшее с начала регистрации.

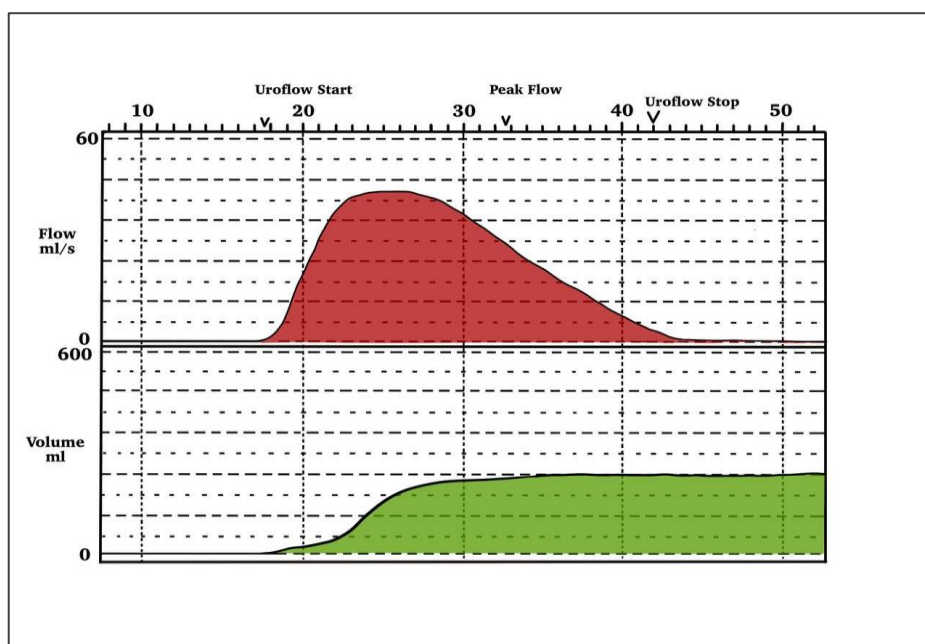


Рисунок 17 - Урофлоуграмма в норме.

При стриктуре уретры наблюдается специфическая форма мочеиспускания (Рисунок 18). Данная патология проявляется в виде «плоской» кривой на графике, что указывает на недостаточное давление в мочевом пузыре, препятствующее обеспечению адекватного мочевого потока.

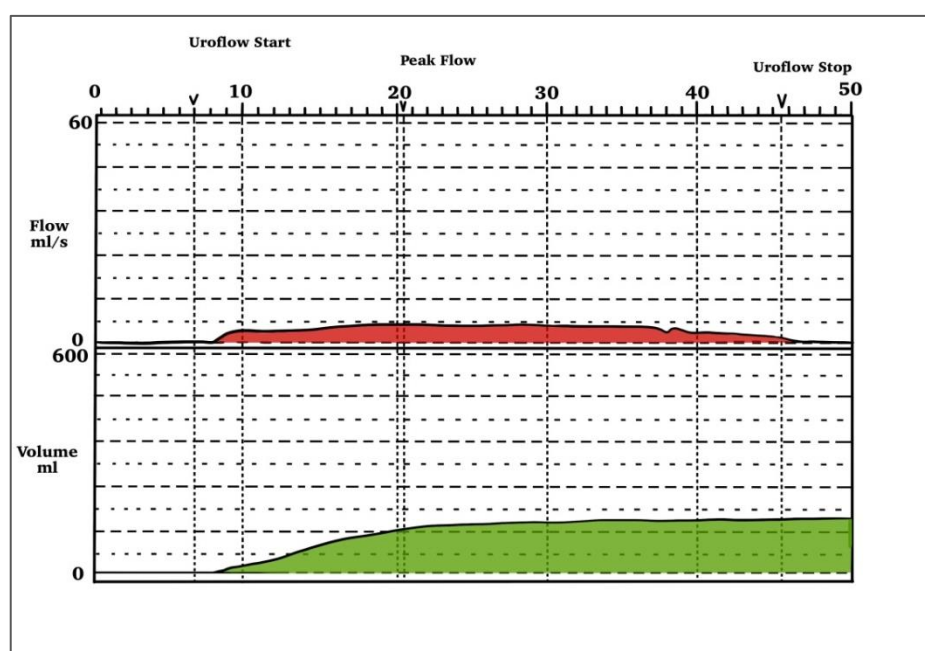


Рисунок 18 - Урофлоуграмма больного со стриктурой уретры.

Результаты урофлоуметрии подлежат комплексному анализу с учетом множества параметров, среди которых выделяются максимальная и средняя скорости мочеиспускания, объем выделенной мочи, динамика потока, общая продолжительность акта мочеиспускания, а также временные характеристики, включая время, необходимое для достижения максимальной скорости потока. В контексте данной методологии основным показателем, имеющим решающее значение для оценки функционального состояния нижних мочевыводящих путей, является максимальная скорость мочеиспускания ($Q_{\max}$). Нормативные значения этого показателя для мужской популяции превышают 25 мл/сек.

При соблюдении корректности выполнения и адекватной интерпретации проведенных исследований данный метод становится центральным инструментом в оценке инфравезикальной обструктивной патологии. Кроме того, метод может быть использован для объективизации и контроля эффективности проведенного хирургического лечения.

Всем пациентам выполняли УЗИ почек, мочевого пузыря, простаты с целью диагностики сопутствующей патологии и осложнений инфравезикальной патологии. При исследовании мочевого пузыря определяли его объем, форму, толщину и внутренний контур стенки, просвет мочевого пузыря, с последующим определением остаточной мочи после мочеиспускания.

По показаниям выполняли трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и ультразвуковое исследование органов мошонки.

При проведении инвазивных специализированных диагностических методов у пациентов основная задача заключалась в определении локализации, протяженности и количества стриктур уретры. Следует отметить, что уретрография является ключевым методом для выявления стриктур уретры. Существуют несколько видов уретрографии: восходящая (ретроградная), нисходящая (микционная) и комбинированная (встречная).

Ретроградную и микционную уретрографию выполняли всем пациентам (Рисунок 19). В качестве контрастного вещества в исследовании применялись йодосодержащие препараты: натрия амидотризоат (урографин) с концентрацией

0,76 г/мл и йогексол (омнипак) с концентрацией 350 мг/мл. Для проведения одного исследования использовался объем 40 мл контрастного вещества, которое затем разводилось до общего объема 200-300 мл. Для ретроградной уретрографии пациента с опорожненным мочевым пузырем укладывают в положение 3/4, то есть прилежащую к столу ногу сгибают под прямым углом, в тазобедренном и коленном суставах, вторую ногу выпрямляют.левой рукой врач, опираясь кистью на бедро больного, натягивает половой член и правой рукой производит вливание контрастной жидкости с помощью шприца. В результате выполненной уретрографии были проанализированы три ключевые характеристики стриктур уретры: общая протяженность, локализация и минимальный диаметр просвета. Для оценки протяженности стриктуры уретры мы применяли метод комбинированной уретрографии.

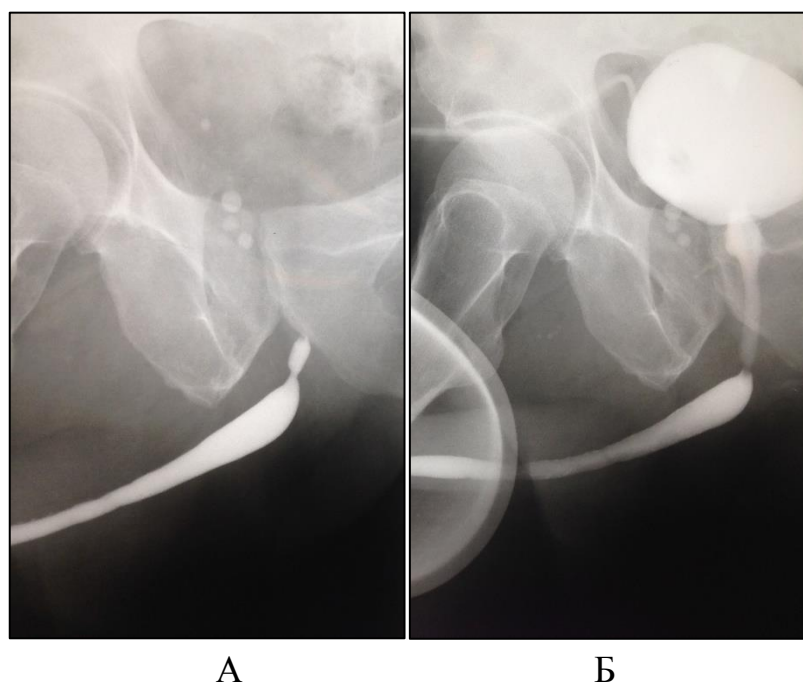


Рисунок 19 - Ретроградная (А) и микционная (Б) уретрография.

Одним из недостатков рентгенконтрастных исследований является недооценка реальной длины и расположения стриктуры уретры [88]. Эта проблема возникает из-за неестественного положения пациента и натяжения полового члена во время проведения данного метода, что приводит к неправильному выравниванию оси таза относительно рентгеновских лучей. В

результате бульбозный отдел уретры оказывается соосным с осью таза, что делает изображение этого отдела короче на рентгенограммах (Рисунок 20).

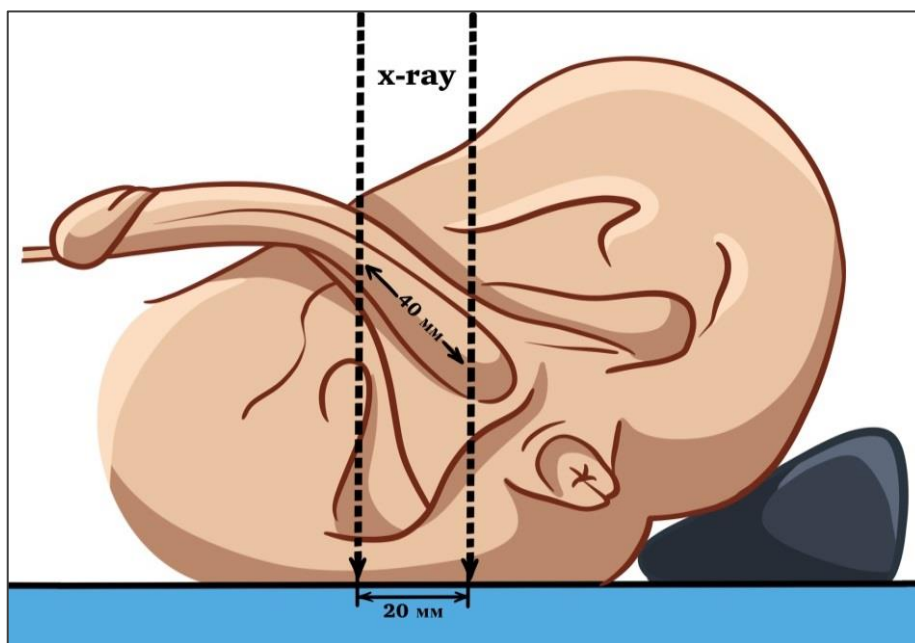


Рисунок 20 - Изменение длины стриктуры при ретроградной уретрографии.

Фистулография проводилась всем пациентам с уретрокожным свищом. В ходе проведения данной методики определялись локализация, протяженность и особенности строения свища.

В зависимости от клинической ситуации, жалоб пациента и предварительных результатов других исследований пациентам были проведены дополнительные диагностические исследования.

Для определения протяженности стриктуры и степени спонгиоза использовалось УЗИ мочеиспускательного канала (Рисунок 21).

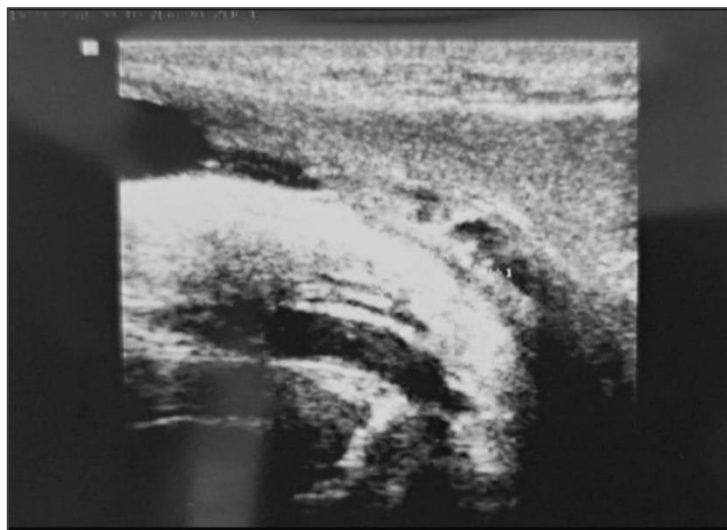


Рисунок 21 - Ультрасонограмма стриктуры уретры.

Следует отметить, что точность определения степени сужения при этом методе ограничена [86]. Кроме того, для успешной реализации данной методики необходимо высокое профессиональное мастерство со стороны врача, осуществляющего исследование, как в техническом плане, так и в интерпретации полученных результатов [63].

В нашем исследовании в качестве дополнительного метода для оценки выраженности и протяженности спонгиоза мы использовали ОКТ.

2.3 Методика проведения оптической когерентной томографии мочеиспускательного канала у мужчин

С учетом инвазивного характера рассматриваемого метода большинство пациентов проходили ОКТ на завершающем этапе диагностического поиска. Перед проведением ОКТ уретры все пациенты проходили полное медицинское обследование, что позволяло исключить наличие противопоказаний и оценить общее состояние здоровья. Для минимизации риска возможных осложнений ОКТ сочетали с другими интервенционными методами визуализации мочевых путей. При этом, когда это было возможно, исследования проводились либо за день до операции, либо незадолго до ее проведения, что способствовало повышению точности диагностики и снижению инвазивности процедуры.

Критериями включения пациентов при проведении ОКТ являлись:

- все пациенты со стриктурой уретры, которые подготовились к плановому оперативному лечению.

Критериями исключения являлись:

- облитерация какого-либо отдела уретры;
- острый воспалительный процесс в уретре, крайней плоти, предстательной железе, придатке яичка и самом яичке;
- невозможность провести катетер Нелатона Ch 10 в мочеиспускательный канал при локализации стриктуры в бульбозном отделе уретры или невозможность провести оптический зонд ОКТ при локализации стриктуры в пенильной и главулярной части уретры;
- отказ пациента от проведения ОКТ уретры;
- злокачественные новообразования полового члена, органов мошонки, облитерации уретры.

Результаты проведенного обследования были сопоставлены с данными, полученными во время операции, а также с результатами патоморфологического анализа интраоперационных биоптатов уретры и близлежащих тканей. Полученные материалы подверглись анализу, после чего, основываясь на них и на источниках из научной литературы, были сформулированы критерии оценки томограмм при патологиях мочеиспускательного канала.

Исследование проводилось следующим образом: ультразвуковой зонд вводили в мужскую уретру как самостоятельно, так и с использованием уретроскопии через рабочий канал цистоскопа. Это позволяло точно нацеливаться на интересующую область. Такой метод обеспечивал более высокую точность локализации исследуемой зоны и способствовал улучшению качества получаемых данных.

С учетом инвазивного характера данной процедуры исследование было проведено на выборке пациентов, для которых данная интервенция была показана. В рамках изучения нормальной оптической анатомии трансуретрального сканирования были проанализированы данные 20 пациентов с

различными локализациями стриктур мочеиспускательного канала, полученные из неизменённых участков. Данный анализ способствовал выявлению ключевых анатомических характеристик, что, в свою очередь, позволяет углубить понимание патофизиологических процессов, ассоциированных с развитием стриктур и их диагностикой. Перед началом исследования в уретру вводили гель «Уролайф экспресс» (RIVIERA BIOTECH, Россия), который не только обладает противовоспалительным действием, но и обеспечивает оптимальное скольжение датчика по уретре, способствуя лучшему контакту между сканирующей поверхностью и слизистой оболочкой уретры.

Система ОКТ, использованная в исследовании, представляет собой имеющуюся в продаже систему эндоскопической визуализации OCTILUMENPCI, подключенную к внутрисосудистой визуализации C7 Dragonfly (ARTRU100126317 (St. Jude Medical Australia Pty Limited)) (Рисунок 22). Система изначально разработана для внутрисосудистого исследования. Для внутрисосудистой визуализации C7-XR требуется 5,4 секунды, чтобы получить 3х-мерное (3D), спиральное изображение 540 В-сканов по траектории 54 мм (длина) со скоростью 10 мм/с.



Рисунок 22 - Оптический когерентный томограф.

2.3.1 Оптическая когерентная томография мочеиспускательного канала у мужчин

При проведении трансуретрального исследования в нормальных участках мужской уретры определяли следующие анатомические структуры: головка полового члена, спонгиозная часть уретры, луковичный и мембранозный отделы, простатическая зона, а также область шейки мочевого пузыря. Было проведено последовательное эндоскопическое исследование уретры, от проксимальных отделов до наружного уретрального отверстия. Исследование было сфокусировано на заднем отделе уретры и шейке мочевого пузыря, которые служили ориентировыми анатомическими структурами. Согласно результатам, полученным с помощью ОКТ, слизистая оболочка мочеиспускательного канала демонстрирует явную дифференциацию, выступая в качестве отдельного морфологического слоя.

Исследование началось с задней уретры, и первым элементом, который мы анализировали, стала шейка мочевого пузыря. На всех полученных изображениях в центре наблюдался округлый анэхогенный участок, окружённый гиперэхогенным кольцом, что соответствовало датчику волокна. Во время сканирования удавалось визуализировать окружающие ткани, а шейка мочевого пузыря служила ориентирами и отправной точкой для начала исследования. В нормальном наполненном состоянии стенки мочевого пузыря в области шейки имеют пластинчатое грубое строение. Однако при умеренно наполненном мочевом пузыре контуры шейки принимают четкую дифференциацию. Мышечный слой из-за неглубокой проницаемости инфракрасных волн не дифференцируется. Слизистая оболочка в нормальном мочевом пузыре определяется четко.

Дать четкую оценку предстательной железе с помощью ОКТ стало самой затруднительной проблемой. В большинстве случаев четко определяется средняя доля и транзиторная зона, имеющая четкую тонкую капсулу. Далее, учитывая ассиметричные доли и невозможность волокном ОКТ менять его положение,

визуализировать предстательную железу не имелось возможным. Четко определялся семенной бугорок с имеющимися протоками предстательной железы. В норме предстательная железа имеет однородную структуру без патологических включений (Рисунок 23).

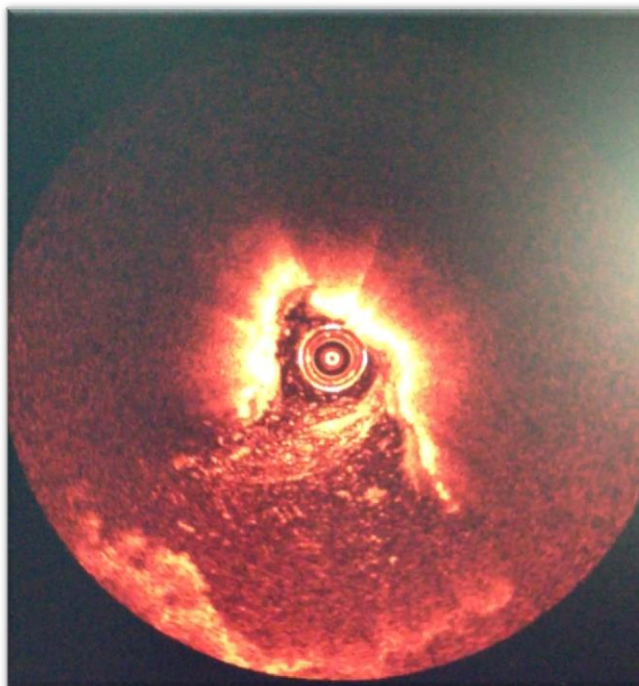


Рисунок 23 - Оптическая когерентная томография простаты.

В мембранозном отделе спонгиозная ткань не определяется, уретра визуализируется в виде структуры повышенной эхогенности, плотно окружающей волокно ОКТ.

Бульбозный отдел имеет широкий просвет и самую плотную часть спонгиозного тела. Определяются сосуды, идущие по ходу спонгиозного тела. Уретра принимает четкие очертания (Рисунок 24).

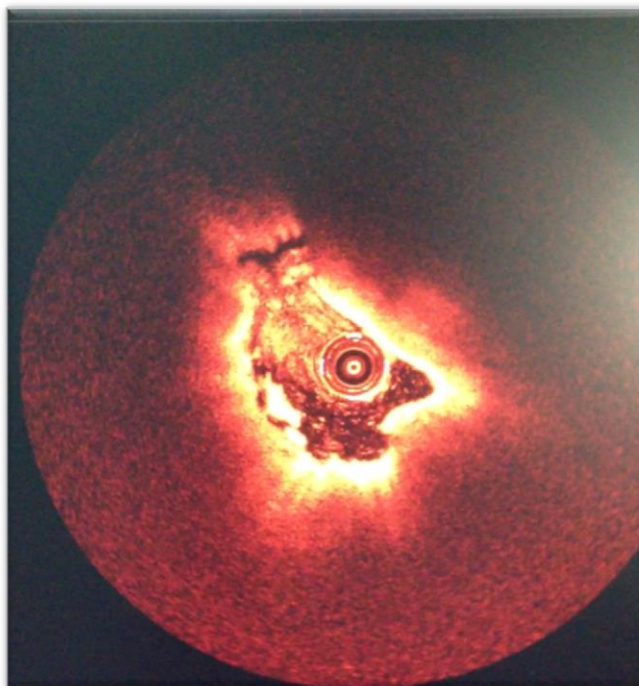


Рисунок 24 - Оптическая когерентная томография бульбозного отдела уретры.

При проведении волокна по внутренней поверхности пенильной части уретры определяется однородная ткань спонгиозного тела кольцевидной формы средней или чуть ниже средней плотности. Пенильный отдел мочеиспускательного канала является самым комфортным отделом для исследования. Половой член находится в вытянутом положении, что придает уретре физиологическую форму (Рисунок 25).

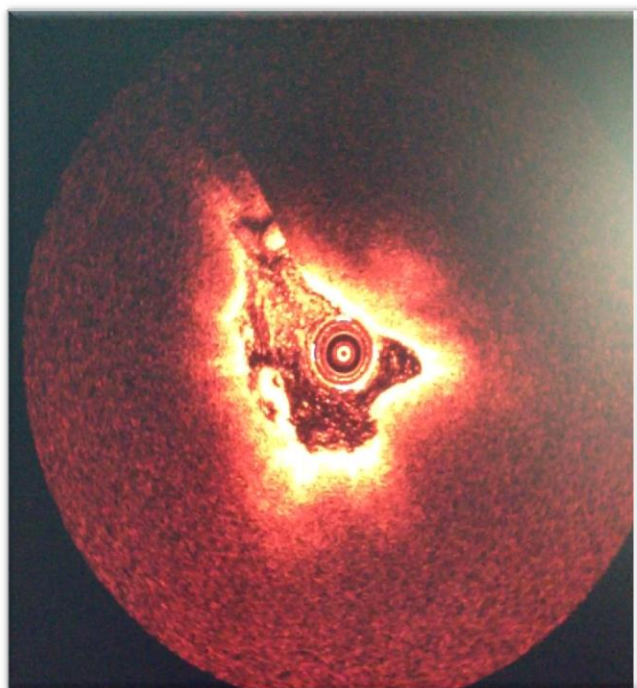


Рисунок 25 - Оптическая когерентная томография пенильного отдела уретры.

В некоторых случаях для исследования пенильного отдела уретры приходилось использовать уретральный катетер Нелатона 10 Ch, чтобы придать мочеиспускательному каналу нужную и более удобную форму и предотвратить образование складок слизистой уретры для выполнения надежной диагностической процедуры (Рисунок 26).

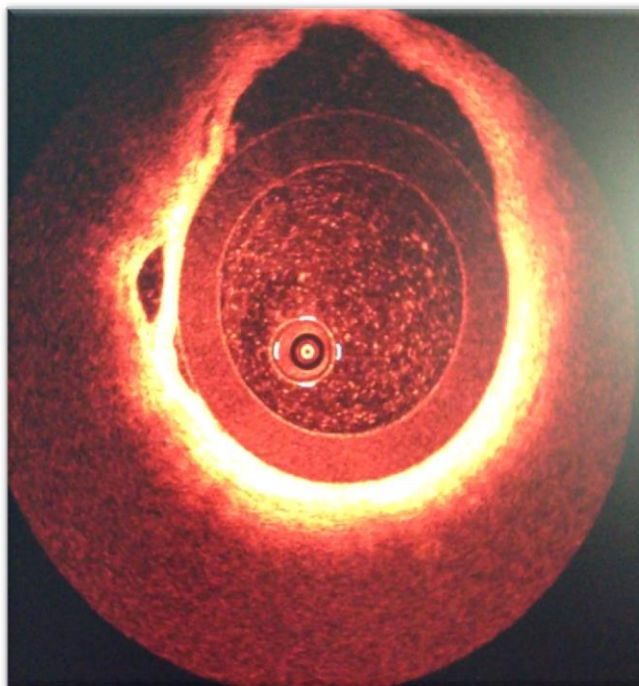


Рисунок 26 - Оптическая когерентная томография пенильного отдела уретры с использованием уретрального катетера Нелатона 10 Ch.

В процессе выведения волокна через уретру проводилась идентификация головки полового члена, которая имела однородную структуру с незначительно повышенной плотностью по сравнению со средней. При исследовании слизистой оболочки мочеиспускательного канала как отдельного слоя четкой дифференциации не наблюдалось.

Таким образом, анализ оптической когерентной картины неизменных участков мочеиспускательного канала позволил изучить их нормальную структуру, оценить дифференцировку тканей, что позволило нам составить графические характеристики.

2.3.2 Оптическая когерентная томография в диагностике стриктур уретры

ОКТ уретры проводилось в случае подтверждения наличия стриктуры с помощью рентгенологических методов. Основной задачей данного исследования была идентификация зон спонгиоза и определение их протяженности в

области сужений, доступных для волокна ОКТ. Процедура осуществлялась путем введения гибкого волокна непосредственно в уретру. Исследование включало комплексную оценку выраженности склероза, состояния парауретральных тканей и их роли в рубцевании. Кроме того, измерили протяженность спонгиоза и оценили состояние окружающих тканей, что позволило получить более полное представление о патоморфологических изменениях, связанных с рассматриваемыми процессами. Эти данные имеют важное значение для дальнейшего понимания механизма формирования стриктур и разработки эффективных методов их диагностики и лечения.

Длина склеротически измененных участков соответствовала длине введенного волокна, с отметками от начала появления участков с повышенной плотностью до возвращения к нормальной структуре уретры. Полученные результаты при помощи ОКТ были сопоставлены с данными рентгенологических исследований и интраоперационной визуализацией. Интраоперационная картина составлялась на основании гистологического исследования положительных краев резекции.

На снимках в зоне стриктуры уретры выявлены участки фиброза неправильной формы и размеров, представляющие собой плотные образования, связанные с уретрой. Рубцовые изменения могли наблюдаться по всей окружности и затрагивать небольшую часть как проксимальных, так и дистальных отделов уретры. В зависимости от степени сужения, структура разнообразна.

На рисунке 27 представлена область стриктуры пенильного отдела уретры, где определяются участки тканей значительно повышенной плотности, которые отличаются от ее нормальной ткани. Визуализируется циркулярное сужение уретры, что соответствует спонгиозу с имеющимся участком нормальной ткани.

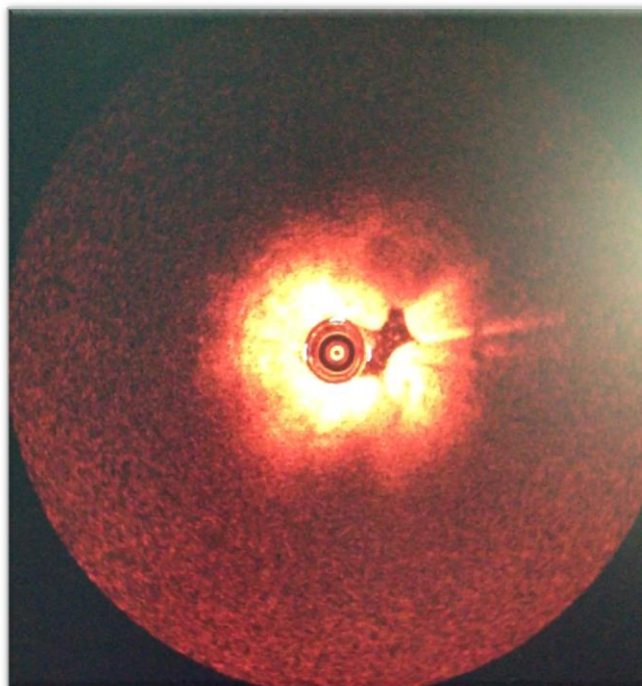


Рисунок 27 - Область стриктуры пенильного отдела уретры, где определяются участки тканей значительно повышенной плотности.

2.4 Методика получения стромально-васкулярной фракции и способы её введения

На первом этапе выполнялась тумесцентная липосакция. Для этого проводился кожный разрез длиной 5 мм в параумбиликальной области, осуществлялась инфильтрация подкожно-жировой клетчатки от центра к периферии раствором хлорида натрия 0,9% в объеме 500 мл, дополненным 1 мл адреналина с концентрацией 1 мг/мл, с использованием тонкой канюли длиной 250 мм, диаметром 3 мм и шприца Luer-Lock объемом 50 мл (Рисунок 28).



Рисунок 28 - Инфильтрация подкожно-жировой клетчатки.

Далее осуществляли липоаспирацию с использованием канюли для липосакции диаметром 4 мм, длиной 300 мм, с одним центральным отверстием, двумя боковыми отверстиями и коннектором для шприца на 60 мл (Рисунок 29).



Рисунок 29 - Липоаспирация с использованием канюли для липосакции.

Осуществлялся забор жировой ткани возвратно-поступательными движениями в объеме 150-200 мл (Рисунок 30).



Рисунок 30 - Жировая ткань, полученная путем липоаспирации.

Для выделения СВФ из жировой ткани использовали специализированные двойные шприцы Arthrex ACP® объемом 15 мл (Рисунок 31).



Рисунок 31 - Жировая ткань в шприцах Arthrex ACP®.

Шприцы Arthrex ACP® помещали в настольную центрифугу Rotofix 32A с роторами-крестовинами со свободно подвешенными стаканами. Центрифугирование проводили при 2500 об/мин в течение 4 минут (Рисунок 32).



Рисунок 32 - Центрифугирование жировой ткани.

После завершения цикла центрифугирования супернатант был удалён. Далее жировую ткань перенесли в шприц Luer-Lock объемом 10 мл, что позволило обеспечить надежную герметизацию и предотвратить возможные контаминации. Для обеспечения эффективного переноса оставшейся жировой ткани использовали коннектор диаметром 1,4 мм, соединяющий два шприца Luer-Lock по 10 мл. Процедуру переноса осуществляли путем многократного перемещения жировой ткани из одного шприца в другой через коннектор, что было повторено 30 раз. Данная манипуляция способствовала механической диссоциации клеток, обеспечивая тем самым гомогенизацию биоматериала и подготовку его к дальнейшим исследованиям (Рисунок 33).



Рисунок 33 - Механическая обработка жировой ткани.

Обработанную жировую ткань центрифугировали повторно в шприце Arthrex ACP (2500 об/мин, 4 мин) для дезинтеграции и эффективного извлечения клеточных компонентов СВФ. Полученную СВФ затем перенесли в 5-миллилитровый шприц Luer-Lock с помощью 1,4-миллиметрового коннектора. В результате из 100 мл жировой ткани удавалось получить примерно 3-4 мл СВФ,

что свидетельствует о высокой эффективности процесса разделения и экстракции (Рисунок 34).



Рисунок 34 - Готовая стромально-васкулярная фракция.

Полученную СВФ в суммарном объеме 3-4 мл вводили с помощью шприца объемом 5 мл и иглой диаметром 22G, длиной 40 мм в спонгиозную ткань уретры (Рисунок 35), под белочную оболочку кавернозных тел (Рисунок 36), а также под графт (Рисунок 37).

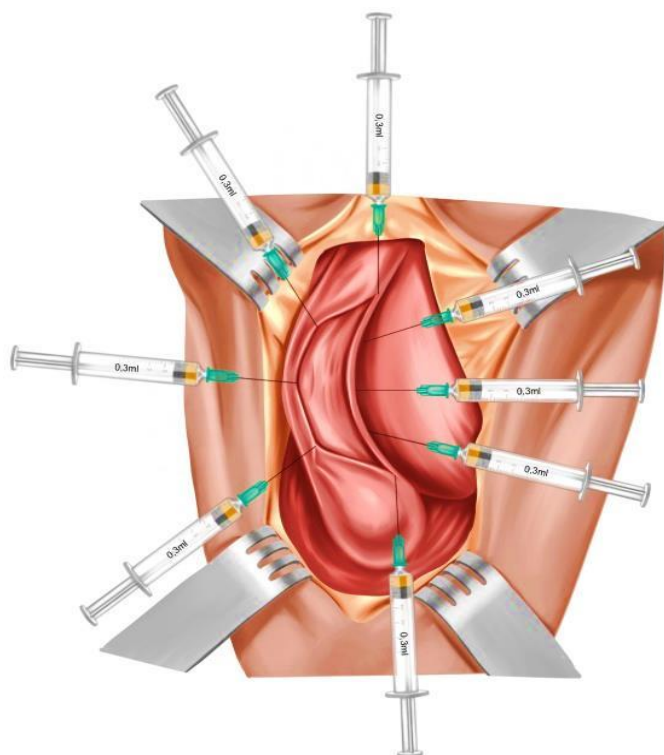


Рисунок 35 - Схема введения стромально-васкулярной фракции в спонгиозную ткань уретры.

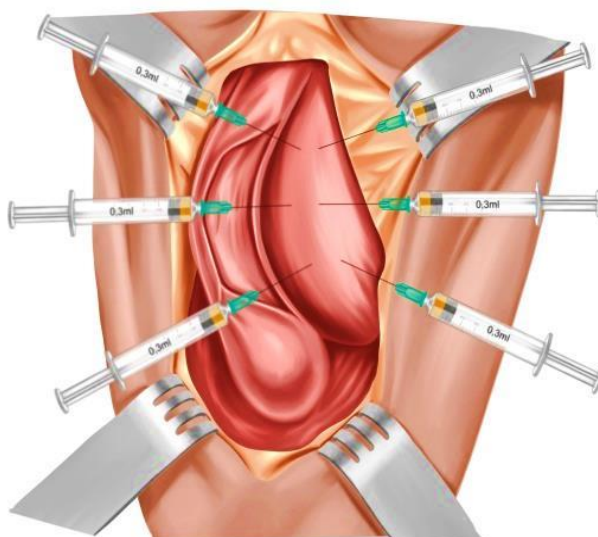


Рисунок 36 - Схема введения стромально-васкулярной фракции под белочную оболочку кавернозных тел.

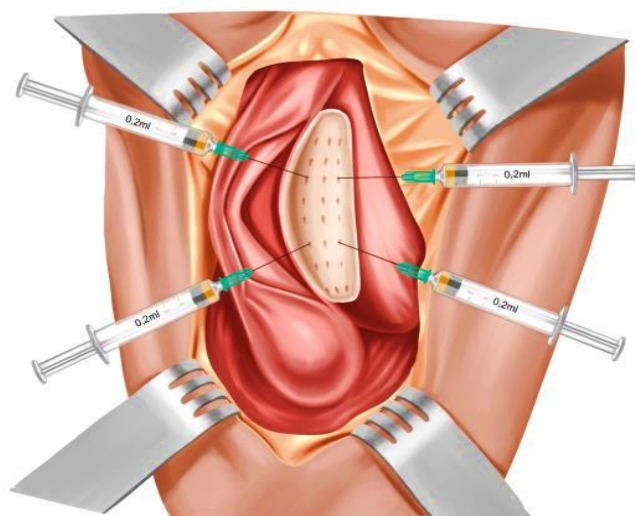


Рисунок 37 - Схема введения стромально-васкулярной фракции под графт.

Следует отметить, что на фоне воздействия СВФ возникает стимуляция компенсаторных механизмов микроциркуляторного русла за счет увеличения капиллярной сети. Этот эффект достигается путем стимуляции неоангиогенеза в зоне проводимой пластики и окружающих тканей, что снижает вероятность образования грубого рубца, повторного спонгиоза, особенно в зоне анастомозов, и, следовательно, рецидива заболевания.

2.5 Хирургическое лечение больных со стриктурой уретры

В исследовании необходимость хирургического лечения (пластики уретры) определялась согласно актуальным клиническим рекомендациям Российского общества урологов (РОУ, 2021 г., утвержденным Минздравом России, с изменениями 2024 г). Показаниями к операции служили: обструктивная симптоматика, максимальная скорость мочеиспускания <12 мл/с, уретрографически подтвержденная стриктура уретры диаметром <4 мм, и признаки хронической задержки мочи.

Аугментационная уретропластика - это хирургический метод расширения уретры. Он предполагает использование либо свободного кожного трансплантата (графта), либо лоскута ткани с собственным кровоснабжением (флэпа). Существуют различные техники аугментационной уретропластики, в том числе: методы с использованием лоскутов на питающей ножке (флэпов) - Orandi, McAninch, Querty; и методы с использованием трансплантатов (графтов) - onlay-ventral, dorsal, dorso-lateral, а также техники Barbagli, Kulkarni, Asopa, Palmintery, Kodama. Последние могут выполняться как без пересечения спонгиозного тела, так и с его пересечением (аугментационный анастомоз) [19]. Следует отметить, что при проведении исследования мы использовали различные методики аугментационных уретропластик с использованием слизистой ротовой полости. Общее количество оперативных вмешательств у 109 пациентов составило 121, включая повторные операции, связанные с рецидивом стриктур уретры.

В основную группу (n=37) вошли пациенты, которым выполнили аугментационную уретропластику с использованием оральной слизистой и применением СВФ. В группу сравнения было включено 72 пациента, которым была проведена стандартная аугментационная уретропластика с применением оральной слизистой.

Пациенты во время операции находились либо в положении Тренделенбурга, либо в горизонтальном положении на операционном столе Maquet GmbH (Германия). Освещение в зоне проведения операции обеспечивалось хирургическим потолочным двухблочным светильником Паналед 140/140 (Россия).

При липосакции мы использовали тонкие канюли для инфильтрации длиной 250 мм и диаметром 3 мм, шприц Luer-Lock объемом 50 мл, канюли диаметром 4 мм и длиной 300 мм с одним центральным отверстием и двумя боковыми отверстиями, коннектор для шприца на 60 мл, специализированные двойные шприцы Arthrex ACP® объемом 15 мл, настольную центрифугу Rotofix 32 A с роторами-крестовинами, оснащенную свободно подвешенными стаканами. Кроме того, использовались коннектор диаметром 1,4 мм и два шприца Luer-Lock

объемом 10 мл, а также коннектор диаметром 1,4 мм для шприца Luer-Lock объемом 5 мл.

Операция проводилась с использованием бинокулярных хирургических луп Heine (Германия) с 2,5-кратным увеличением, установленных на очковой оправе. Использовался стандартный хирургический инструментарий. Электрокоагуляция осуществлялась с помощью электрохирургического аппарата ERBE VIO 3 (Германия) в моно- и биполярных режимах.

Для выявления суженного участка уретры использовали уретральный катетер Фолея №18-20Ch. С целью исключения потери просвета уретры использовали гидрофильную струну или индигокармин. Контроль достижения нормального просвета в проксимальном и дистальном отделах уретры осуществлялся с помощью бужа №27 Ch.

Для разведения раны применяли ранорасширитель Скотта. Для хирургических швов использовали полиглекапрон 25 (монокрил 4,0) с колющей иглой полукруглой формы длиной 17 мм. Промежность ушивали послойно. Кровопотеря во время операции не превышала 100 мл. Дренирование раны проводилось по показаниям.

В ходе операции применялась комбинированная анестезия для обезболивания, состоящая из спинальной и эндотрахеальной анестезии. Анестезиологическая бригада проводила мониторинг состояния пациентов с помощью специализированного оборудования, включая наркозный аппарат Draeger Fabius Tiro и его принадлежности (Германия).

С целью ухода послеоперационной раны в полости рта пациентам рекомендовали механически и термически щадящую диету, жевание на здоровой стороне полости рта, полоскание полости рта водным раствором хлоргексидина каждые два часа и после каждого приема пищи. В первые двое суток после операции проводилась инфузионная терапия. Антибактериальная терапия подбиралась с учётом чувствительности микрофлоры. Для обезболивания применялись наркотические и ненаркотические анальгетики. Профилактика тромбоэмболий осуществлялась низкомолекулярными гепаринами, а стресс-язв -

ингибиторами протонной помпы. Тенезмы и дриблинг мочи купировались ингибиторами М-холинорецепторов. Выраженность послеоперационной боли в первые сутки оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Следует отметить, что для более раннего и полноценного заживления уретры и послеоперационной раны, профилактики образования биопленок и катетер-ассоциированной инфекции, при протяженности стриктур более 5 см пациентам устанавливалась троакарная эпицистостома.

Для дренирования мочевого пузыря применяли силиконовые уретральные катетеры диаметром 14 Ch в случаях наличия цистостомического дренажа и 16 Ch при его отсутствии. У пациентов с эпицистостомой уретральный катетер удаляли на 5-7 сутки, тогда как у тех, кто не имел цистостомы - на 14-21 день после проведения перикатетерной уретрографии. Цистостомический дренаж удалялся после проведенной микционной уретрографии через 21-28 дней после операции.

Послеоперационное обследование представляет собой важный этап в процессе реабилитации пациентов, перенесших оперативное лечение. В рамках нашего исследования была осуществлена систематическая оценка состояния пациентов на временных интервалах в 6, 12 и 24 месяца после хирургического лечения. Эти временные точки были выбраны с целью мониторинга динамики клинических показателей, а также для выявления возможных осложнений, что позволяет провести всестороннюю оценку эффективности проведенного лечения. Такой подход обеспечивает не только анализ краткосрочных результатов, но и оценку долгосрочных исходов, что является ключевым аспектом в оценке качества медицинской помощи. Неприсутствие пациента на плановом обследовании рассматривалось как основание для его исключения из исследования.

2.6 Особенности модифицированной методики аугментационной уретропластики с применением оральной слизистой и введением стромально-васкулярной фракции

Модифицированная методика аугментационной уретропластики с применением оральной слизистой и введением СВФ в нашей клинике заключалась в том, что мы стремились улучшить результаты хирургического лечения пациентов с протяжёнными стриктурами уретры. Эффективность данной методики обусловлена воздействием СВФ в зоне анастомоза, что способствует процессам регенерации, иммуномодуляции, неоангиогенезу и ремоделированию фиброзной и соединительной тканей. Кроме того, в качестве дополнительного способа предоперационной и послеоперационной оценки спонгиоза (в случае рецидива) нами использовалась оптическая когерентная томография.

Следует отметить, что статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных математических программ на наших компьютерах. Результаты считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Микроскопическая характеристика экспериментального материала

Экспериментальное исследование было проведено на 30 самцах кроликов породы «Шиншилла». Животные хорошо переносили пищевой режим, осложнений не наблюдалось, двигательная активность восстановилась, рана зажила первичным натяжением. Для проведения гистоморфологической оценки в зоне анастомоза животные выводились из эксперимента на 7, 14, 30 и 60-е сутки.

На 7-е сутки эксперимента произошли следующие изменения: в обеих группах в области анастомоза значительных различий не обнаружено, фиксировалась выраженная воспалительная реакция, сопровождающаяся участками геморрагического пропитывания. Инфильтрат имел смешанный состав, который состоял из лейкоцитов, лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов (Рисунок 38). При более детальном рассмотрении виден прерывистый базальный слой поверхностного плоского эпителия с массивными кровоизлияниями (Рисунок 39). Среди лейкоцитов, лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов в образцах тканей также наблюдались многоядерные клетки, ассоциированные с инородными телами, известные как клетки Тютон (Рисунок 40), которые формируются в результате слияния макрофагов и служат индикатором активной иммунной реакции и воспаления.

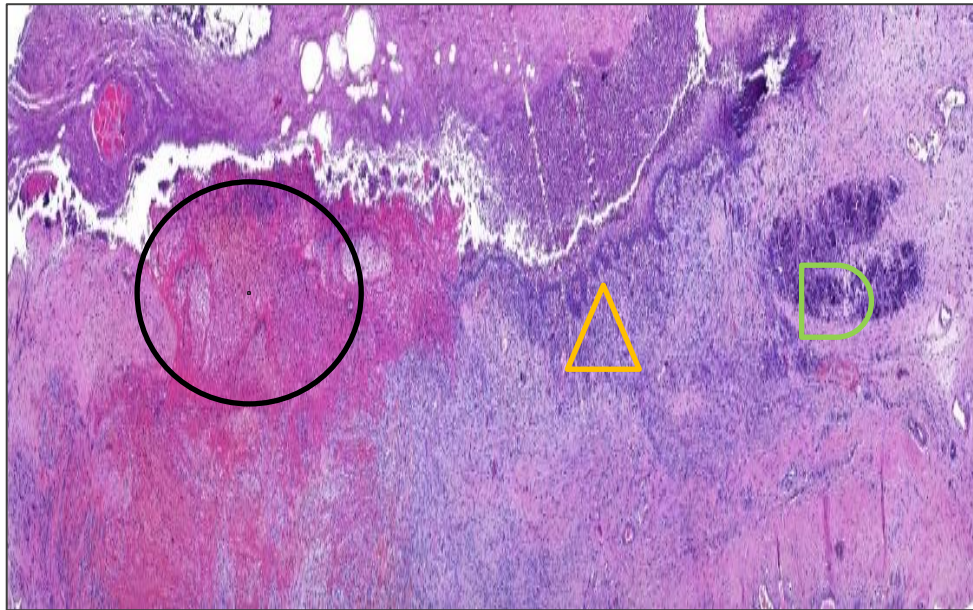


Рисунок 38 - Микроскопическая картина зоны анастомоза с выраженной воспалительной активностью. О - участок геморрагического пропитывания, Δ - острое воспаление, D - макрофаги. Окраска Г+Э, ув. x25.

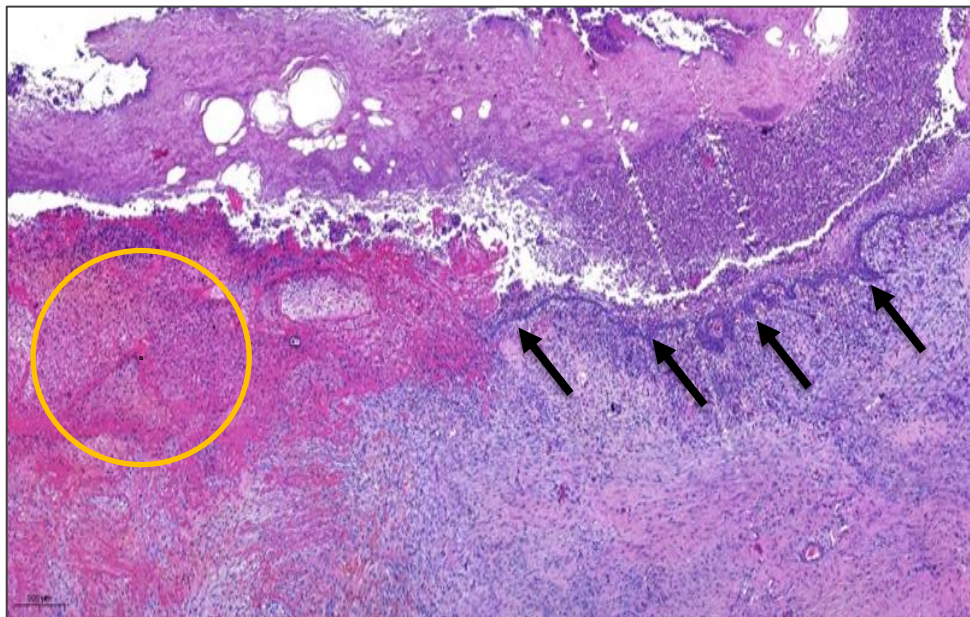


Рисунок 39 - Микроскопическая картина зоны анастомоза: прерывистый базальный слой поверхностного плоского эпителия (стрелка), О - участок массивного кровоизлияния. Окраска Г+Э, ув. x50.

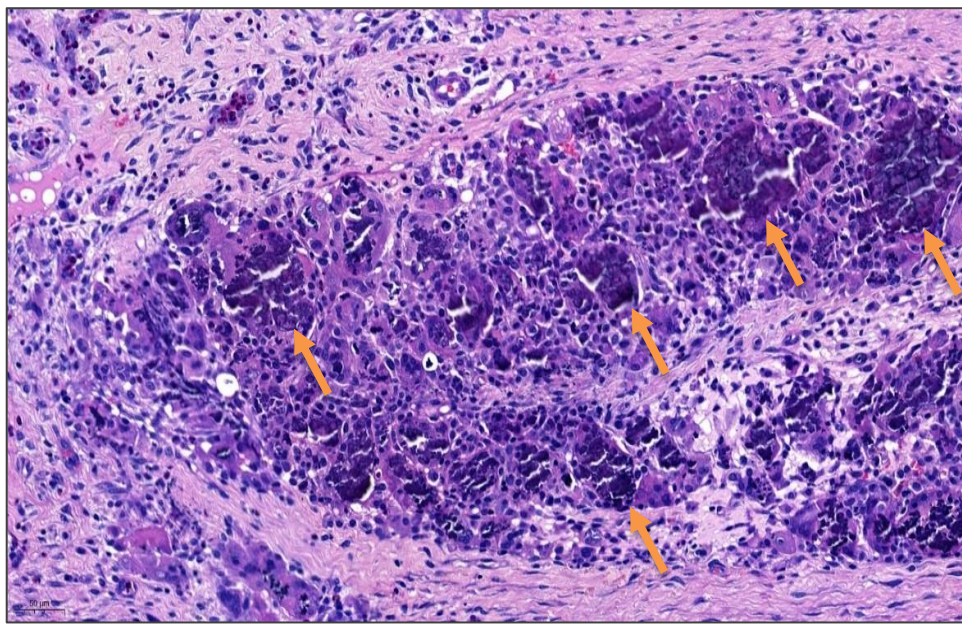


Рисунок 40 - Микроскопическая картина зоны анастомоза: инфильтрация многоядерных клеток инородных тел Тuttona. Окраска Г+Э, ув. x200.

На 14-е сутки были зафиксированы заметные изменения. В группе, где СВФ не использовался, наблюдался выраженный лимфоплазматарно-макрофагальный инфильтрат, сопровождающийся очищением зоны анастомоза от острого воспалительного процесса и значительным уменьшением отека. При этом инфильтрат имеет тенденцию к распространению на окружающие ткани, что свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе. На микроскопической картине в зоне анастомоза отмечалась эпителиальная выстилка с наличием лимфоидного инфильтрата и внутриэпителиальных лейкоцитов (Рисунок 41). Также наблюдался мелкоочаговый лимфоплазматарный инфильтрат под белочной оболочкой кавернозных тел (Рисунок 42) и диффузно-мелкоочаговый лимфоплазматарный инфильтрат в кавернозных телах (Рисунок 43). Эпителия слизистой уретры не визуализировался.

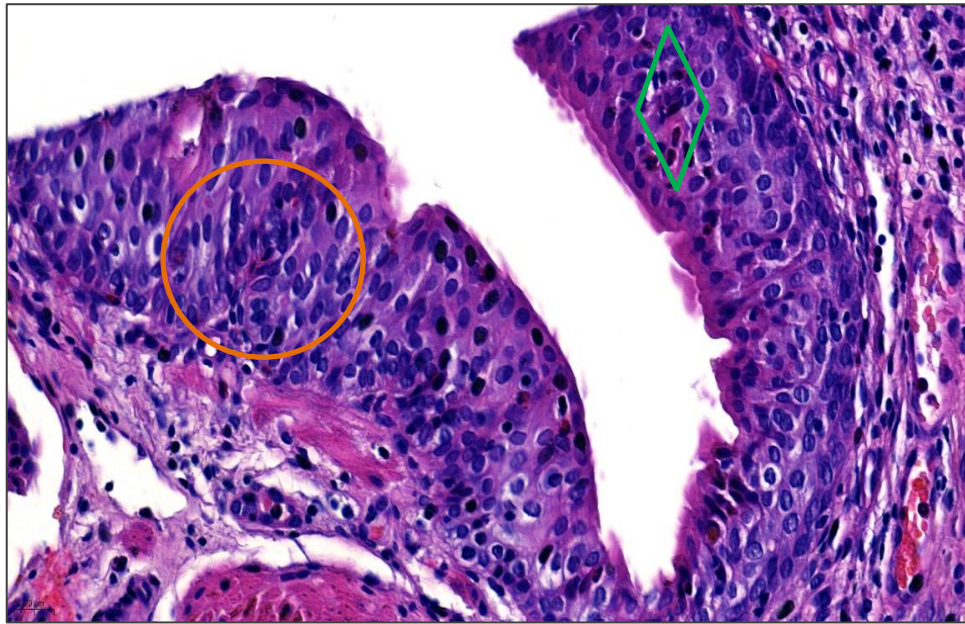


Рисунок 41 - Микроскопическая картина зоны анастомоза: Δ - эпителиальная выстилка с наличием лимфоидного инфильтрата, $\diamond$ - внутриэпителиальные лейкоциты. Окраска Г+Э, ув. x400.

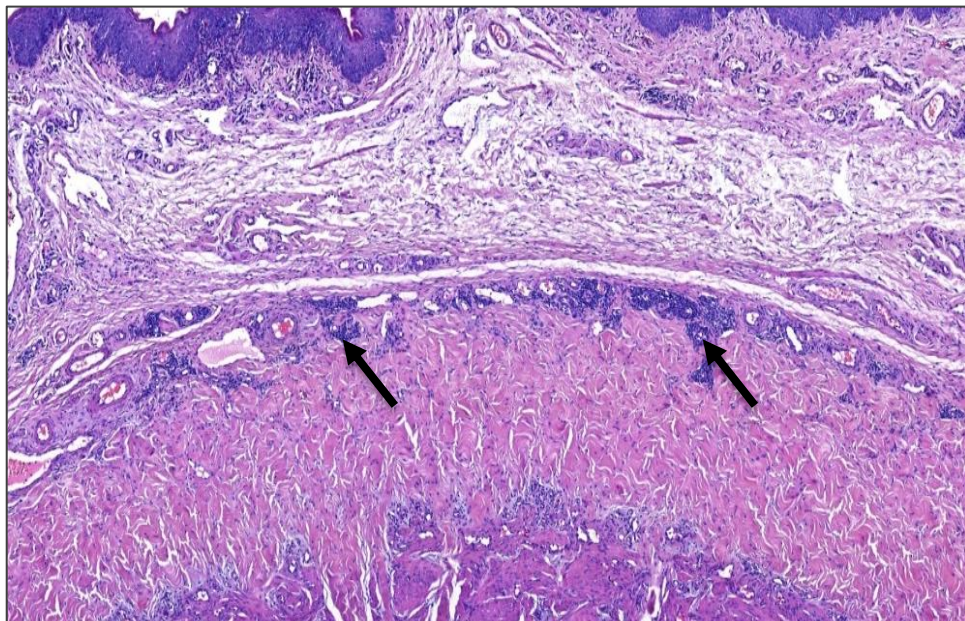


Рисунок 42 - Микроскопическая картина зоны анастомоза: мелкоочаговый лимфоплазматический инфильтрат под белочной оболочкой кавернозных тел. Окраска Г+Э, ув. x50.

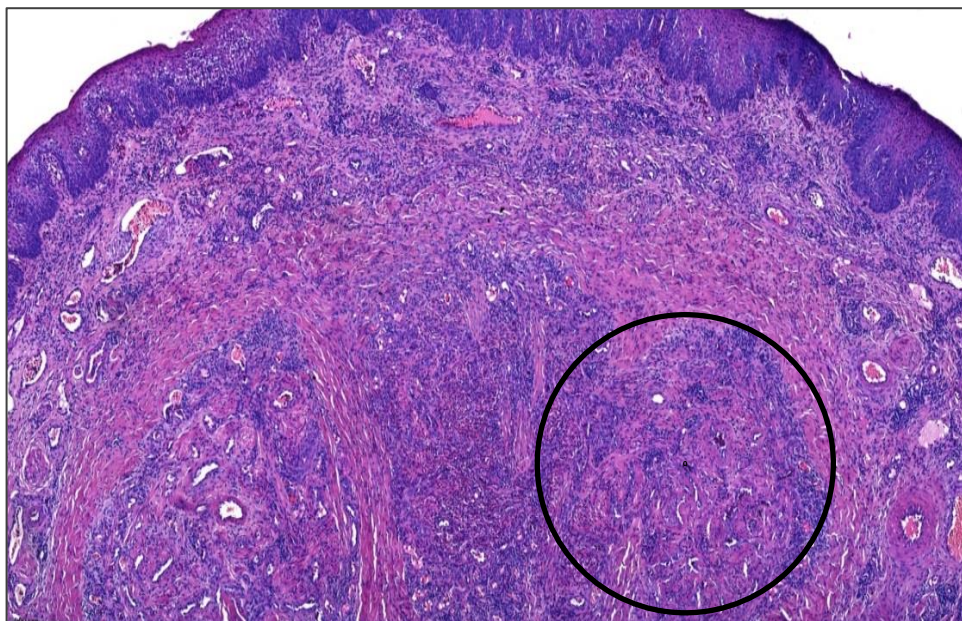


Рисунок 43 - Микроскопическая картина зоны анастомоза: диффузно-мелкоочаговый лимфоплазмацитарный инфильтрат в кавернозных телах. Окраска Г+Э, ув. х50.

В группе с применением СВФ на 14-й сутки эксперимента отмечался выраженный воспалительный инфильтрат, но без затрагивания обоих кавернозных тел. В данной группе эпителия слизистой уретры реактивно изменен, порой слущен до одного ряда клеток, что можно трактовать как реактивные изменения. На микроскопической картине при фронтальном разрезе наблюдался лимфоцитарный инфильтрат в области оперативного вмешательства с замещением на соединительную ткань (Рисунок 44). В этом же разрезе лимфоцитарный инфильтрат в кавернозных телах отсутствовал, однако отмечалось замещение соединительной тканью (Рисунок 45). Также прослеживалась уретра с реактивными изменениями слизистой оболочки, местами представленная одним рядом клеток, или полностью отсутствующая (Рисунок 46). Подслизистая основа содержит соединительно-тканевые тяжи, многочисленные полнокровные сосуды и разрозненные мышечные волокна (Рисунок 47).

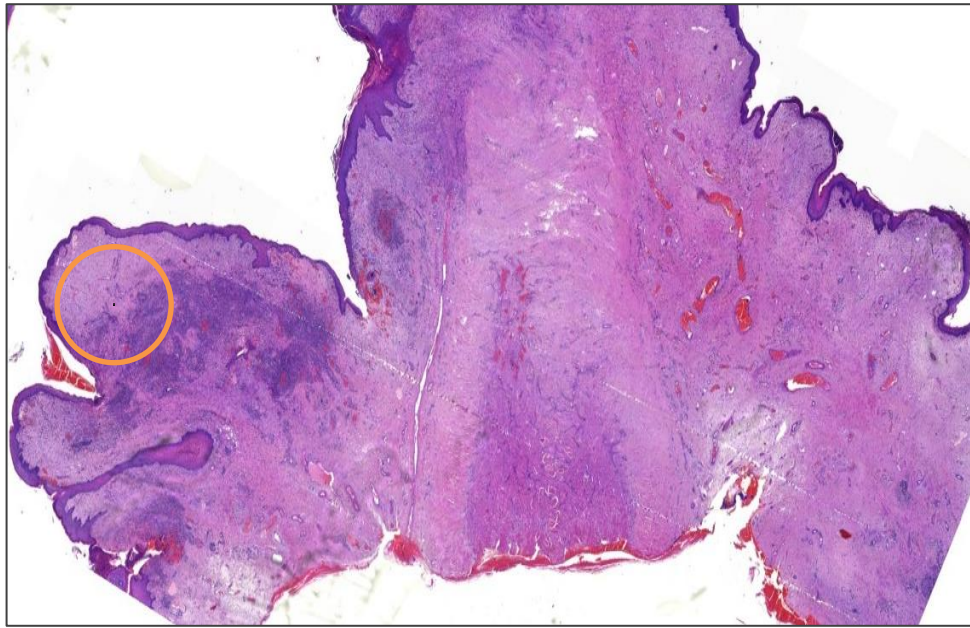


Рисунок 44 - Микроскопическая картина зоны лимфоцитарного инфильтрата в области оперативного вмешательства с замещением соединительной ткани.

Окраска Г+Э, ув. x11.

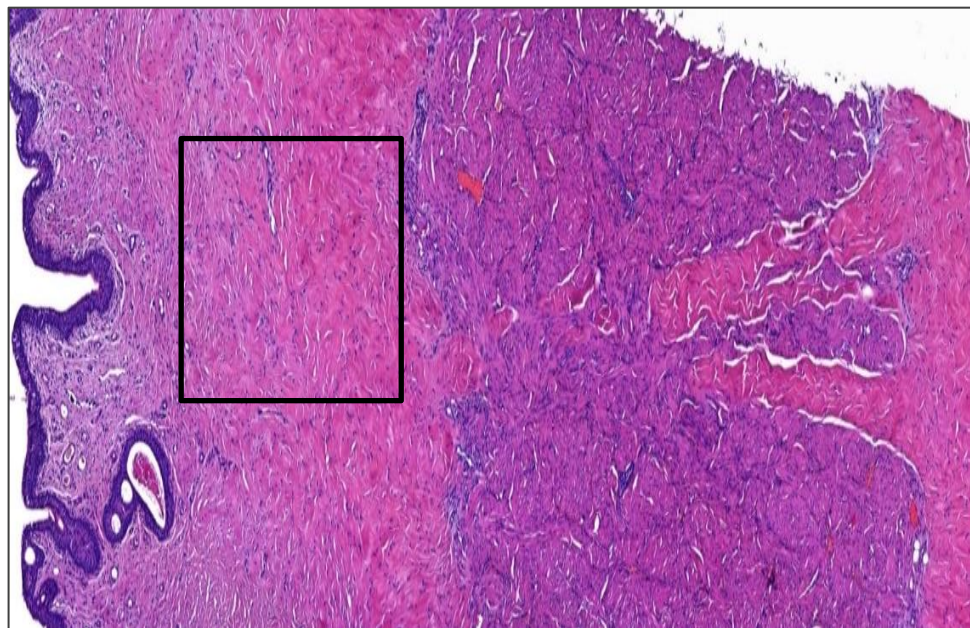


Рисунок 45 - Микроскопическая картина зоны анастомоза: замещение очага воспаления соединительной тканью в кавернозных телах. Окраска Г+Э, ув. x50.

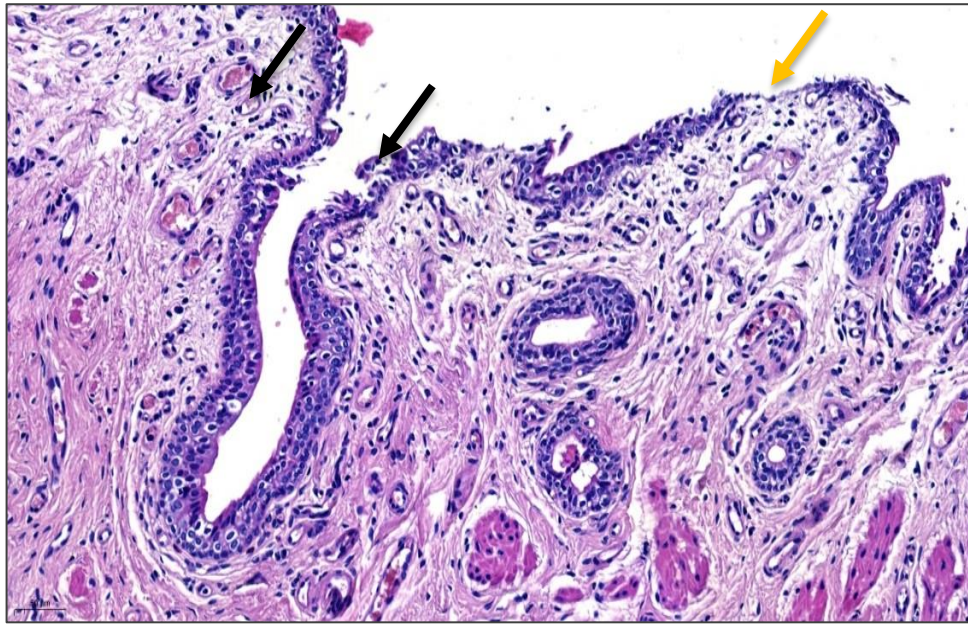


Рисунок 46 - Микроскопическая картина уретры с реактивными изменениями слизистой оболочки: участок с одним рядом клеток (чёрная стрелка) и участок с отсутствующими клетками (оранжевая стрелка). Окраска Г+Э, ув. х200.

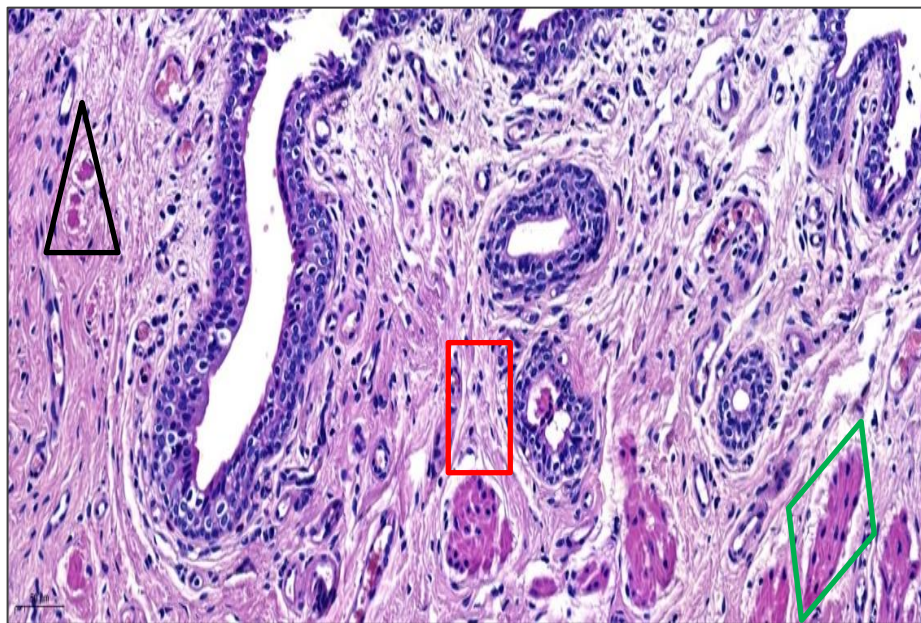


Рисунок 47 - Микроскопическая картина подслизистой оболочки уретры в зоне анастомоза: □ - соединительно-тканевые тяжи, Δ - многочисленные полнокровные сосуды, ◇ - разрозненные мышечные волокна. Окраска Г+Э, ув. х200.

На 30-е сутки эксперимента воспалительный инфильтрат практически не определялся, за исключением небольших участков в группе сравнения, где не использовался СВФ. В группе без применения СВФ в зоне анастомоза, среди рыхлой и грубоволокнистой соединительной ткани, наблюдались отсевы лимфоцитарной инфильтрации и атрофированные элементы сосудистых каналов (Рисунок 48). Также фиксировалась частичная атрофия слизистой уретры с образованием рубцовой ткани (Рисунок 49).

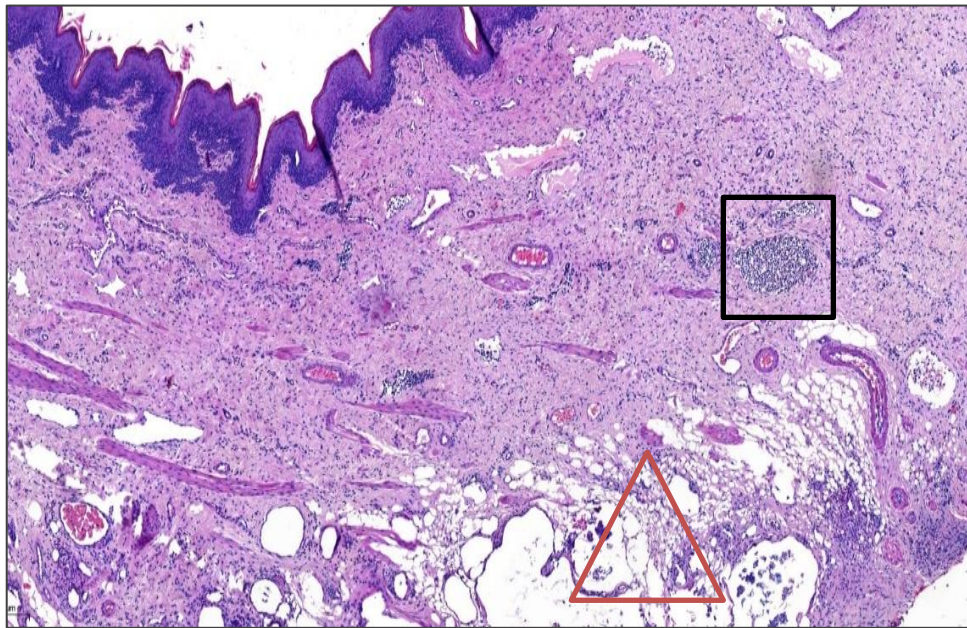


Рисунок 48 - Микроскопическая картина зоны анастомоза у группы без применения стромально-васкулярной фракции: □ - отсевы лимфоцитарной инфильтрации, Δ - атрофированные элементы сосудистых каналов. Окраска Г+Э, ув. x50.

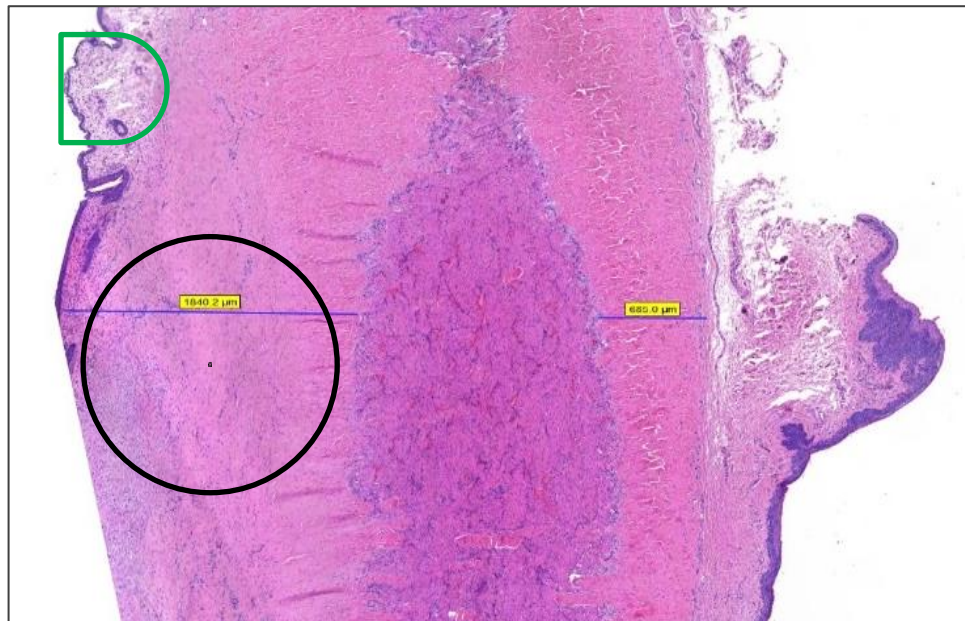


Рисунок 49 - Микроскопическая картина зоны анастомоза у группы без применения стромально-васкулярной фракции: Д - атрофированная слизистая уретры, О - образовавшиеся рубцовые ткани. Окраска Г+Э, ув. х20.

В группе с применением СВФ на 30-е сутки эксперимента отмечалось сохранение эпителия парауретральных желез с выводными протоками. Также отмечалось сравнительное увеличение количества сосудов и мелкоочаговых кровоизлияний (Рисунок 50).

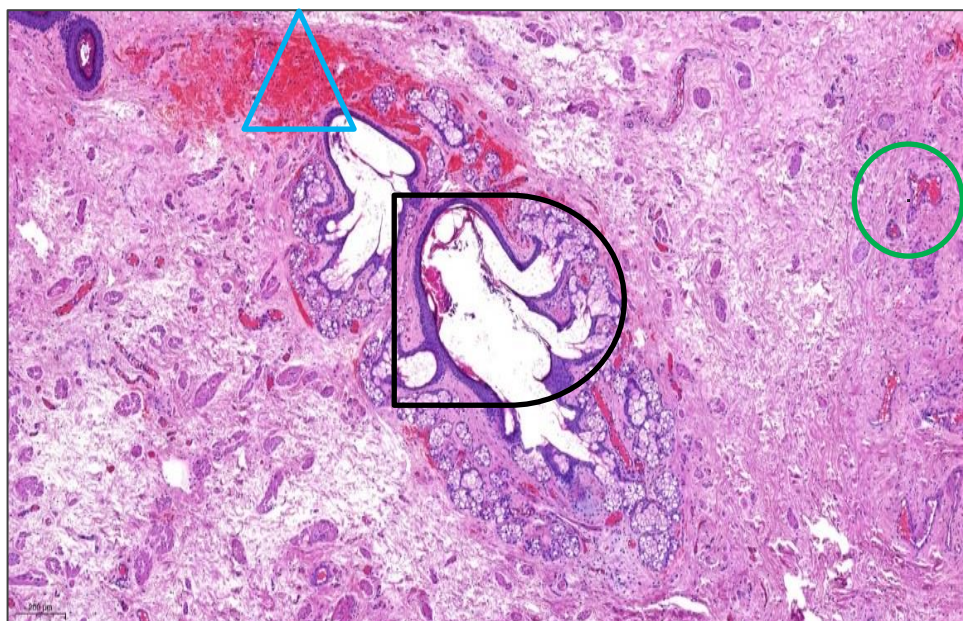


Рисунок 50 - Микроскопическая картина зоны анастомоза у группы с применением стромально-васкулярной фракции: D - парауретральные железы с выводными протоками, O - кровеносные сосуды, Δ - мелкоочаговые кровоизлияния. Окраска Г+Э, ув. X50.

На 60-е сутки эксперимента в группе сравнения, где не использовался СВФ, наблюдался разрастание фиброзной ткани с микроучастками инфильтрации гемосидерина (Рисунок 51). Присутствие гемосидерофагов указывает на незавершенность процесса восстановления и наличие микрокровоизлияний. Кроме того, отмечалась атрофия клеточных элементов в губчатом теле уретры (Рисунок 52), слизистая оболочка уретры имела уплощенный клеточный слой и подслизистые лимфоциты (Рисунок 53).

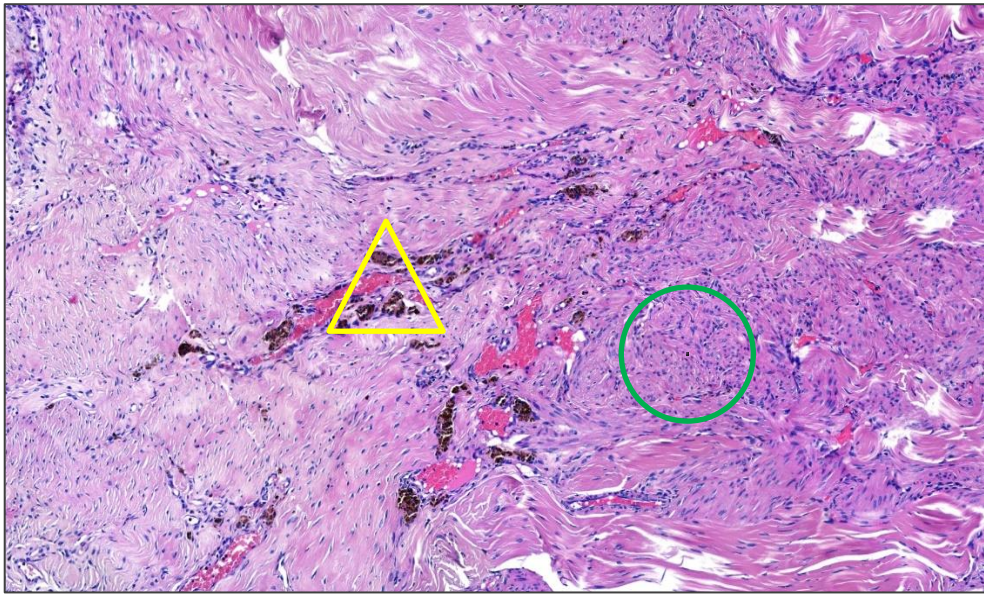


Рисунок 51 - Микроскопическая картина зоны анастомоза у группы без применения стромально-васкулярной фракции: О - разрастающаяся фиброзная ткань, Δ - участки инфильтрации гемосидерина. Окраска Г+Э, ув. x100.

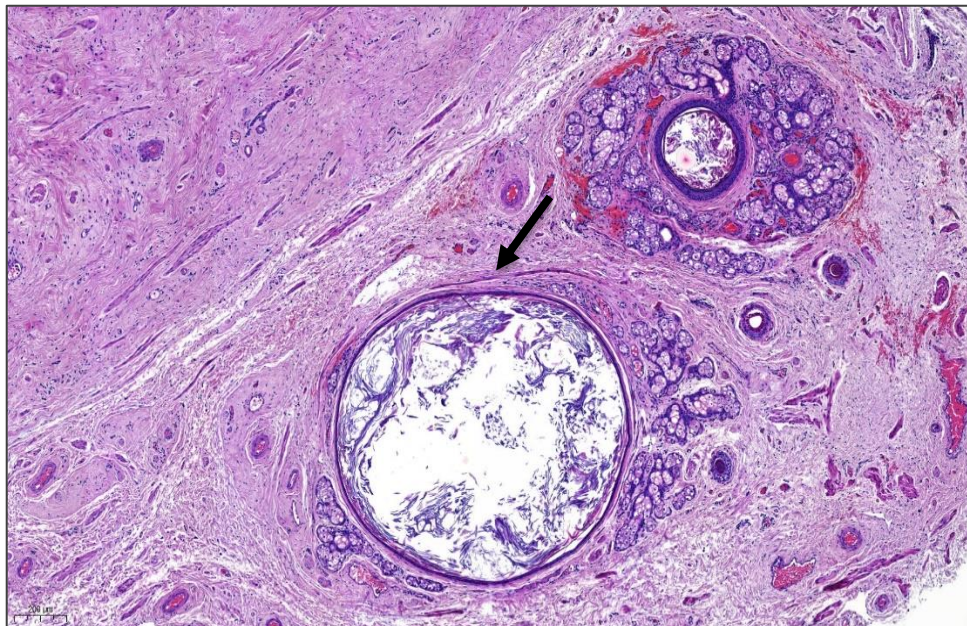


Рисунок 52 - Микроскопическая картина атрофии выводных протоков парауретральных желез в зоне анастомоза у группы без применения стромально-васкулярной фракции. Окраска Г+Э, ув. x50.

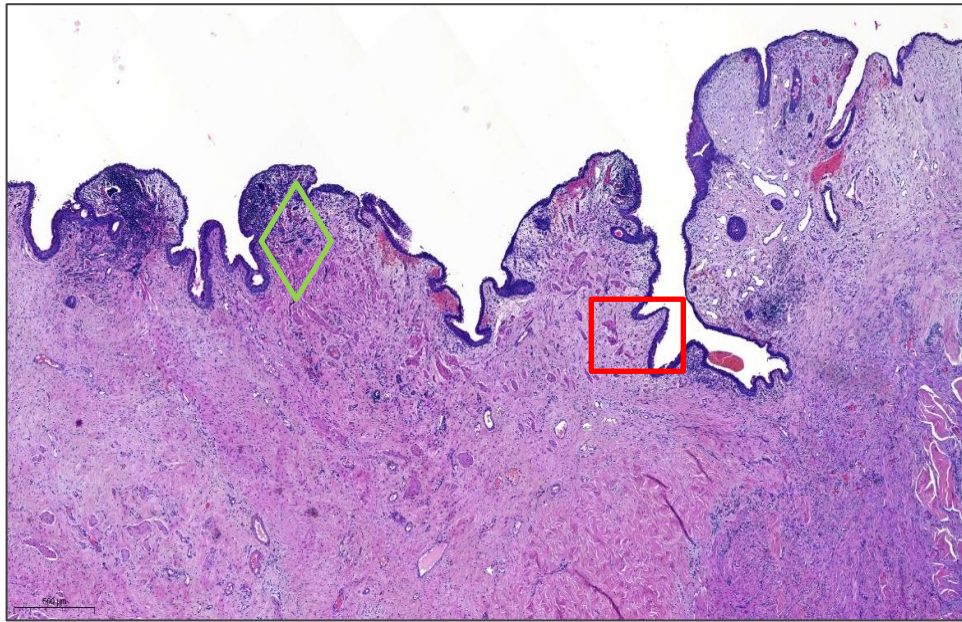


Рисунок 53 - Микроскопическая картина зоны анастомоза группы без применения стромально-васкулярной фракции: □ - уплощённый клеточный слой слизистой уретры, ◇ - подслизистые лимфоциты. Окраска Г+Э, ув. х32.

В группе, где применялся СВФ, на 60-е сутки эксперимента отмечалось восстановление слизистой уретры с меньшей степенью фиброза и увеличением количества сосудов (Рисунок 54).

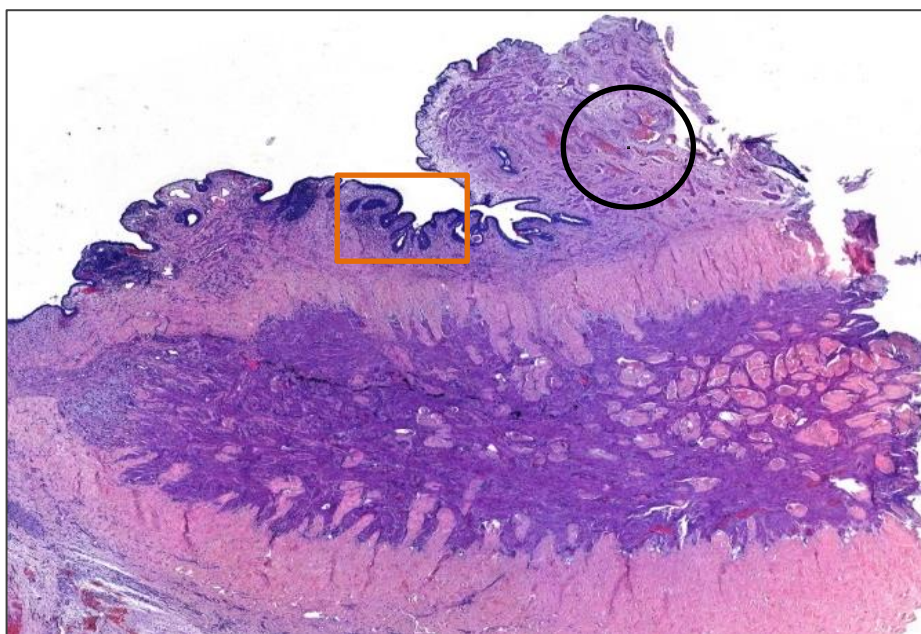


Рисунок 54 - Микроскопическая картина зоны анастомоза в группе с применением стромально-васкулярной фракции: □ - восстановленная слизистая уретры с разрастанием рыхлой соединительной ткани; О - кровеносные сосуды.

Окраска Г+Э, ув. x15.

3.2 Морфометрическая характеристика экспериментального материала

За сравнительный фактор принимался грануляционный перифокальный слой (μм) на 7-е сутки, воспалительный инфильтрат (μм) на 14-е и 30-е сутки, новообразованные капилляры (количество) на 14-е сутки и глубина фиброза (μм) на 60-е сутки. Результаты оценивались по 5-ти полям зрения окрашенных срезов на увеличении x100, 200 (Рисунок 55).

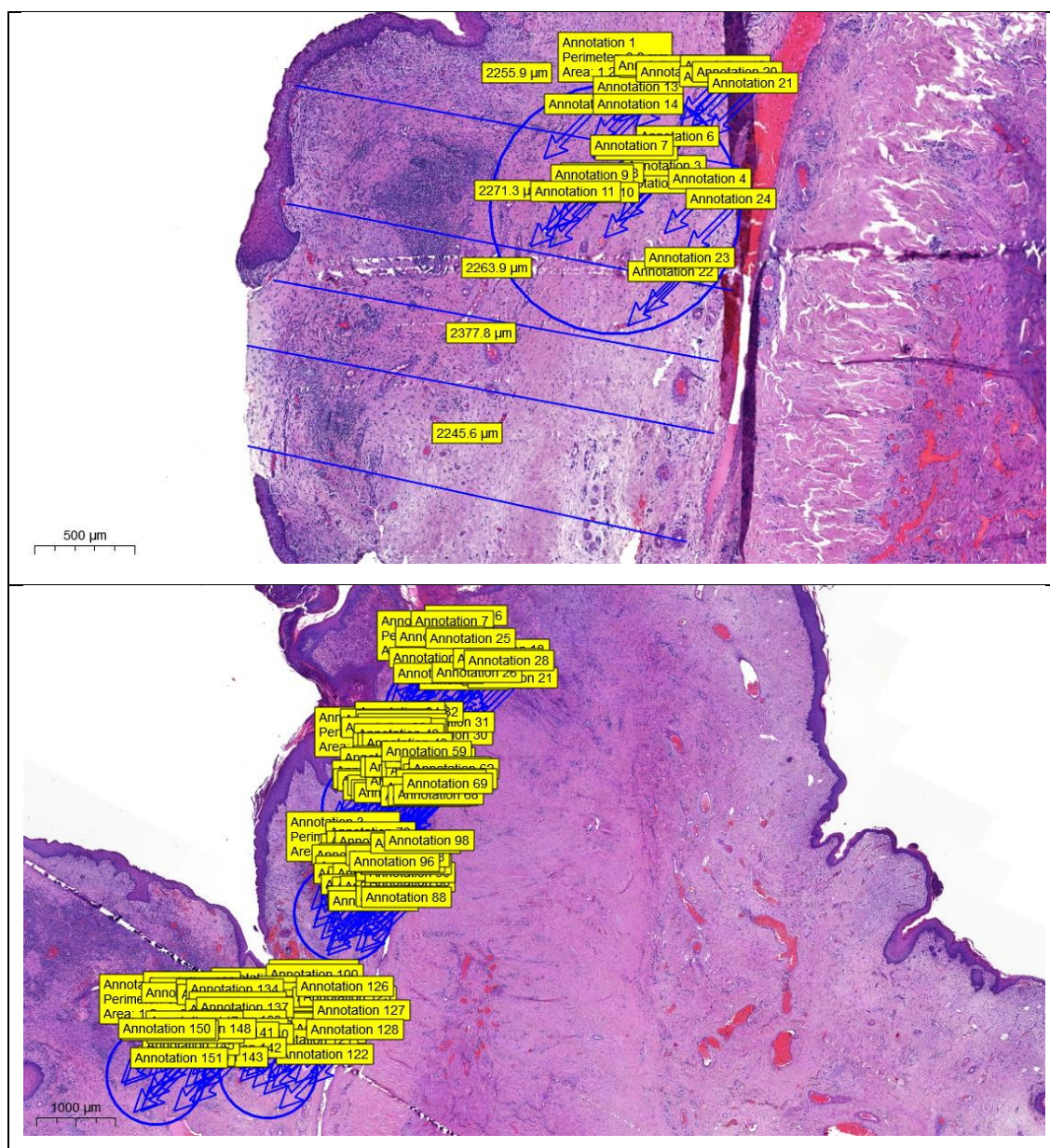


Рисунок 55 - Пример работы в программе CaseViewer – 3DHISTECH Ltd. с морфометрией.

Для статистического анализа использовался U-критерий Манна-Уитни. Значимость результатов оценивалась при уровне $p < 0,05$. На седьмые сутки эксперимента сравнили глубину грануляционного слоя в областях фиксации графта и введения СВФ. Полученные результаты не продемонстрировали статистически значимых различий ($p = 0,63095$). На 14-е сутки было проведено сравнение воспалительной инфильтрации в зоне анастомоза, которая оказалась значительно выше в группе, получавшей стромально-васкулярную фракцию ($p < 0,05$, $p = 0,009$). Однако к 30-м суткам показатели воспалительной

инфильтрации уравнились между исследуемыми группами ($p=0,1172$). Вновь образованные капилляры и мельчайшие сосуды (неоангиогенез) подсчитывали на 14-е сутки эксперимента и они не имели достоверных отличий ($p=0,0947$). При этом стоит отметить, что в группе СВФ значения отличались ($M\pm m=35,8\pm 12,9$; $Me=30$) против группы без применения ($M\pm m=25\pm 3,67$; $Me=23$). На 60-е сутки эксперимента фиброзный слой значительно отличался ($p<0,05$, $p=0,009$), а микроскопическая картина демонстрировала, что замещение повреждения происходит преимущественно за счет рыхлой соединительной ткани. Последнее подтверждается применением окраски по Ван-Гизону, при которой выявляются коллагеновые волокна. На микрофотографиях заметны интенсивно окрашенные плотноупакованные коллагеновые волокна и мышечные ткани в группе без применения СВФ (Рисунок 56). Напротив, в группе с применением СВФ рубец выглядит рыхлым, менее интенсивно окрашенным, с наличием сосудов и мышечных волокон (Рисунок 57).

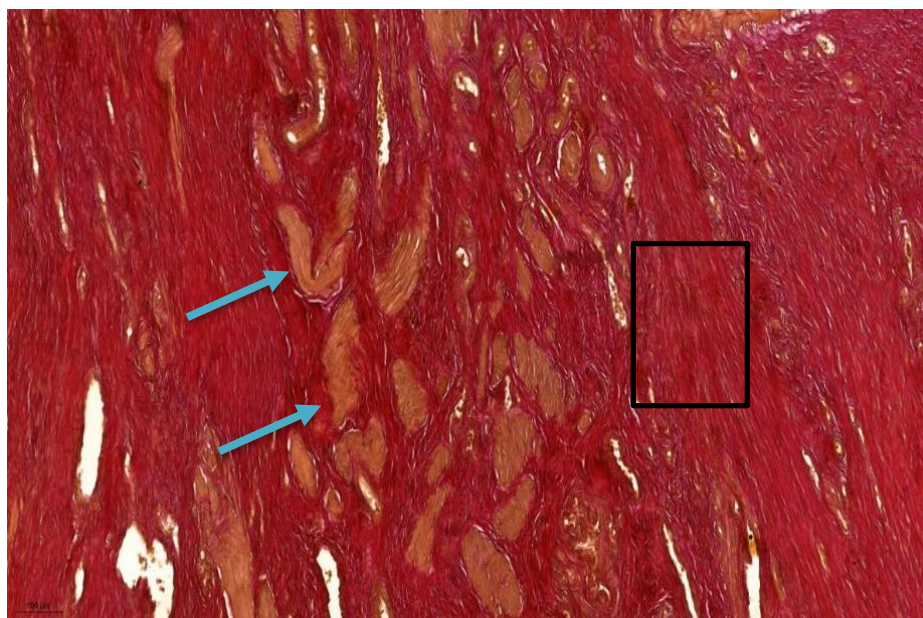


Рисунок 56 - Микроскопическая картина зоны анастомоза в группе без применения стромально-васкулярной фракции: □ - красным цветом окрашены плотные коллагеновые волокна, желтым цветом мышечные волокна (стрелка).

Окраска по Ван-Гизону, ув. x100.

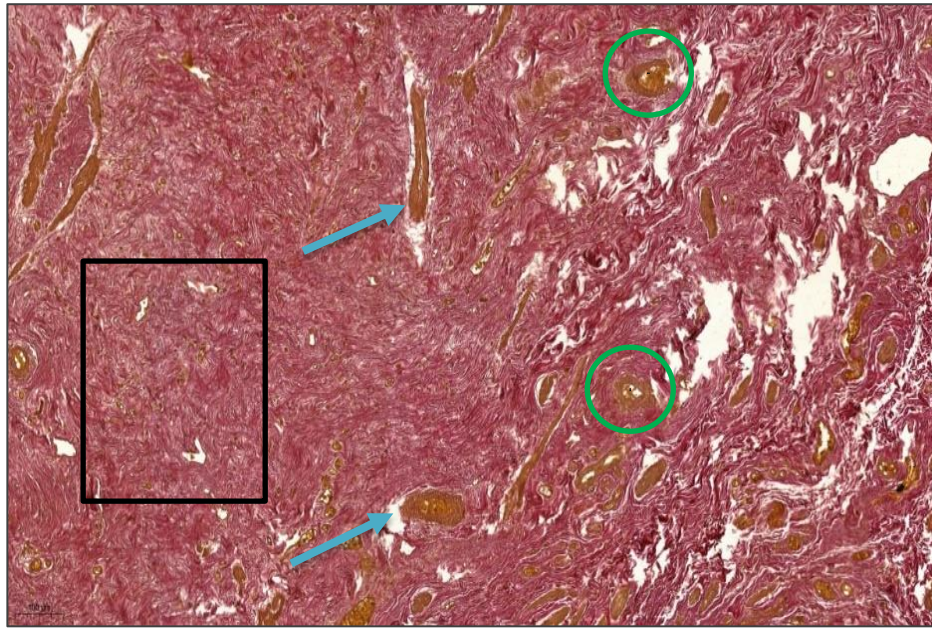


Рисунок 57 - Микроскопическая картина зоны анастомоза в группе с применением стромально-васкулярной фракции: □ - рыхлая соединительная ткань, О - сосуды, мышечные волокна (стрелка). Окраска по Ван-Гизону, ув. x100.

Таким образом, можно сделать вывод, что группа с применением СВФ сравнительно лучше по гистологическим критериям в отношении более раннего восстановления структур органа, таких как парауретральные железы с выводными протоками и, прежде всего, эпителий слизистой уретры. На 14-е сутки эксперимента зона воспалительного лимфоплазмо-макрофагального инфильтрата достоверно больше, чем в группе без применения СВФ ($p < 0,05$, $p = 0,009$), после чего показатели сравниваются к 30-м суткам ($p = 0,1172$) с группой без применения СВФ. Васкуло- и ангиогенез достоверного различия не имеют, но при этом средние значения и медиана подсчета вновь образованных капилляров больше в группе СВФ. Стоит предположить, что не все перициты, введенные при инъекции, приживались в конкретном эксперименте на кроликах. На 60-е сутки эксперимента в группе СВФ достоверно отличается зона перифокального фиброза ($p < 0,05$, $p = 0,009$), а микроскопически замещение происходит на рыхлую эластическую соединительную ткань, более эластичную, нежели грубая фиброзная ткань в группе без применения СВФ. Как нам представляется, введение стромально-васкулярной фракции со стволовыми клетками препятствует

переключению фенотипа макрофагов с провоспалительного (M1) на противовоспалительный (M2), что в последующем достоверно уменьшает зону фиброза и улучшает его эластичность.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СТРИКТУРАМИ УРЕТРЫ

4.1 Результаты обследования пациентов со стриктурами уретры

В исследуемых группах возраст пациентов колебался от 18 до 70 лет (средний возраст $51,39 \pm 15,33$ лет, медиана 54 года) (Таблица 5). В нашем исследовании стриктура уретры наиболее часто регистрировалась в возрасте от 61 до 70 лет (Рисунок 58).

Таблица 5 - Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Абс.	%
18-20	0	0,0
21-30	13	11,9
31-40	18	16,5
41-50	17	15,6
51-60	18	16,5
61-70	43	39,5
Всего	109	100,0

От этиологии заболевания зависит выбор методов лечения, а также возможность оценки вероятности выздоровления и возможных осложнений. Анализ причин стриктуры мочеиспускательного канала в исследуемых группах изложен в таблице 6.

Таблица 6 - Причины стриктур уретры у исследуемых пациентов

Причины	Абс	%
Воспалительная	8	7,3
Врожденная	3	2,8
Идиопатическая	26	23,9
Травматическая	21	19,3
Ятрогенная	51	46,8
Всего	109	100

Из представленных данных следует отметить, что основной причиной развития стриктуры уретры являются ятрогенные факторы. На втором месте по распространенности находятся идиопатические причины, за которыми следуют травматические, воспалительные и врожденные стриктуры.

В зависимости от локализации стриктуры уретры могут быть применены различные варианты доступа и способы оперативного лечения, которые могут отличаться. Определение локализации стриктуры позволяет выбрать оптимальный метод лечения для каждого конкретного случая. Таблица 7 показывает распределение пациентов по локализации уретральных стриктур, позволяя оценить частоту возникновения стриктур в разных отделах уретры в исследуемой группе.

Таблица 7 - Распределение пациентов в зависимости от локализации стриктур уретры

Локализация	Абс	%
Бульбозный отдел	63	57,8
Пенильный отдел	27	24,8
Пануретральная стриктура	19	17,4
Всего	109	100

Анализируя данные, мы видим, что локализация в бульбозном отделе почти в два раза превалирует над локализацией в пенильном отделе. Наглядно результаты представлены на рисунке 58.

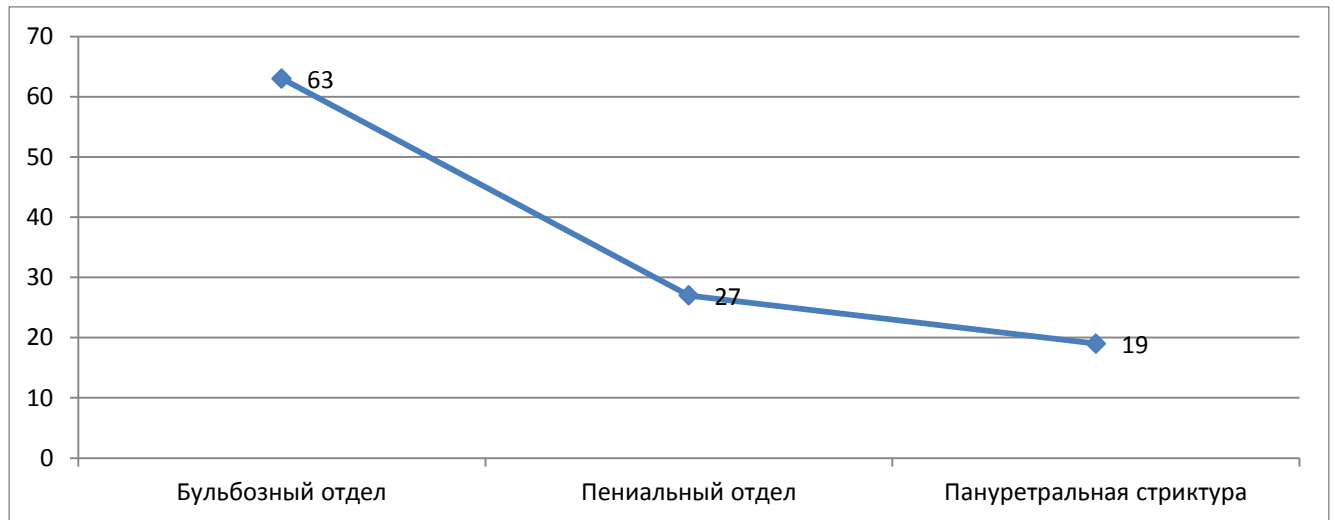


Рисунок 58 - Частота встречаемости стриктур уретры в зависимости от локализации.

Одним из важнейших критериев выбора стратегии лечения для оперирующего хирурга является определение протяженности стриктуры уретры по данным уретрографии, а также во время операции. Кроме того, обладание информацией о протяженности спонгиоза позволяет хирургу персонифицировать подход с учетом именно этого, наиболее важного, по нашему мнению, диагностического критерия (Таблица 8).

Таблица 8 - Средняя протяженность стриктуры уретры у пациентов в зависимости от применяемых диагностических методов

	По данным уретрографии		По данным ОКТ		Интраоперационная визуальная оценка		p
	Mean	Std.Dev	Mean	Std.Dev	Mean	Std.Dev	
Вся выборка	6,21	2,37	7,9	2,33	5,41	2,29	0,000

Сравнительная оценка проводилась с применением критерия Краскела-Уоллиса в связи с распределением, отличным от нормального. Средняя протяженность стриктур уретры по данным уретрографии составила $6,21 \pm 2,37$ см, средняя протяженность участка спонгиоза по данным ОКТ составила $7,9 \pm 2,33$ см, а интраоперационный визуальный размер составил $5,41 \pm 2,29$ см.

Согласно данным уретрографии, минимальная протяженность стриктуры составила 3 см, а максимальная - 12 см. По данным ОКТ минимальная протяженность спонгиоза составила 4,5 см, максимальная - 13,5 см. Минимальный интраоперационный размер составил 2,5 см, максимальный размер – 11 см. Наглядные результаты сравнения протяженности стриктур уретры в зависимости от методики проведения исследования представлены на рисунке 59.

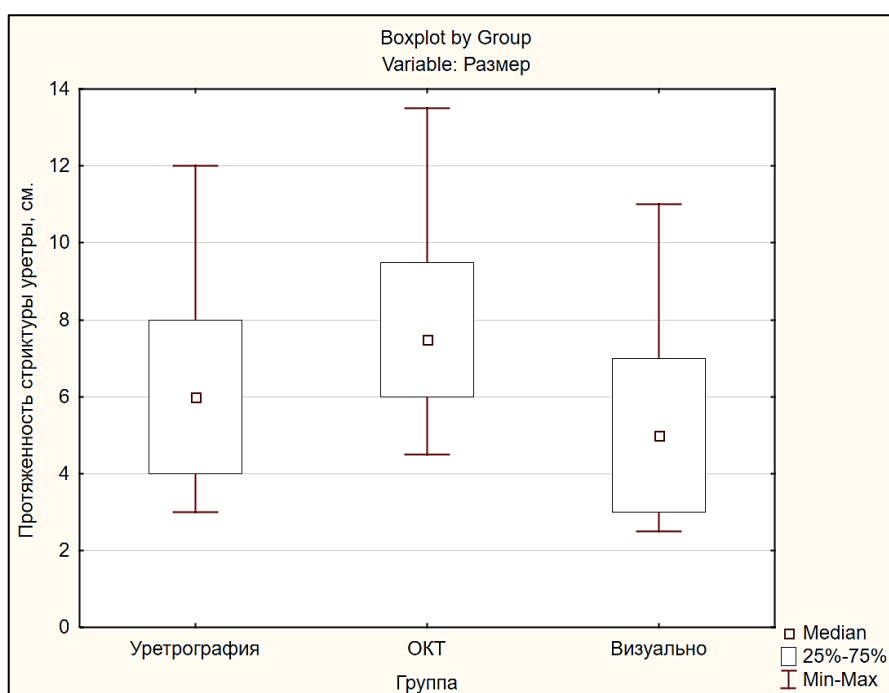


Рисунок 59 - Длина стриктур уретры (истинная длина спонгиоза) при различных методах исследования.

Наличие сопутствующих заболеваний может существенно влиять на процесс подготовки пациента к операции, так и на период реабилитации после неё. В связи с этим крайне важно проводить тщательный анализ всех факторов, способных повлиять на результаты хирургического лечения. Это включает в себя

не только оценку функционального состояния органов и систем, но и выявление потенциальных рисков, связанных с существующими патологиями. Принятие мер по оптимизации предоперационного статуса пациента и минимизации возможных осложнений является ключевым элементом в стратегии обеспечения успешного хирургического лечения и улучшения клинических исходов (Таблица 9).

Таблица 9 - Сопутствующие заболевания в исследуемых группах

Заболевание	Основная группа	Группа сравнения
Бронхиальная астма	1	2
Гипертоническая болезнь	6	11
ДГПЖ	1	3
Мочекаменная болезнь	3	5
Постинфарктный кардиосклероз	1	3
Сахарный диабет	2	6
Хронический бронхит	2	3
Хронический гастрит	1	2
Хронический гепатит С	2	2
Хронический пиелонефрит	2	1
Без сопутствующей патологии	16	34
Всего	37	72

При анализе данных, приведенных в таблице 9, можно сделать вывод, что у большинства пациентов отсутствовала сопутствующая патология. При проведении частотного анализа статистически значимых отличий в встречаемости

заболеваний не обнаружено ($p > 0,05$). Тем не менее, в группе пациентов, страдающих сахарным диабетом, атеросклерозом сосудов и обструктивными заболеваниями легких, мы считаем целесообразным применение регенеративных технологий с целью усиления регенеративного потенциала, однако это не было включено в настоящее исследование.

Пациенты, поступившие на оперативное лечение с осложнениями, могут представлять особую группу, требующую особого внимания и подхода со стороны медицинского персонала. Такие пациенты могут требовать дополнительных медицинских услуг и наблюдения как перед, так и после операции. Из-за специфических потребностей и рисков таким пациентам требуется индивидуальный подход при планировании и проведении оперативного лечения. Часто пациенты с осложнениями требуют комплексного лечения, включающего не только операцию, но и дополнительные мероприятия для стабилизации их состояния. После операции такие пациенты часто нуждаются в более тщательном мониторинге и уходе, чтобы предотвратить возможные осложнения после операции. Важно обеспечить хорошую коммуникацию с пациентами и их близкими, объясняя им риски, прогноз и план лечения, а также обеспечить им эмоциональную поддержку. Характеристика осложнений в исследуемых группах представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Характеристика осложнений в исследуемых группах

Осложнение, см	Основная группа		Группа сравнения	
	Абс.	Процент	Абс.	Процент
Надлобковый мочепузырный свищ	19	51,4	25	34,7
Хроническая задержка мочи	10	27	8	11,1
Хронический цистит	4	10,8	5	6,9

Продолжение таблицы 10

Без осложнений	4	10,8	34	47,2
Всего	37	100	72	100

Из данных, приведенных в таблице 10, мы видим, что как в основной группе, так и в группе сравнения, преобладает надлобковый мочепузырный свищ.

В ряде случаев оперативное лечение заканчивалось установкой цистостомического надлобкового мочеотводящего дренажа, как временной меры, обеспечивающей отток мочи, минуя уретру, и, как результат - более раннее и полноценное заживление. Количество пациентов, поступивших в стационар с цистостомическим дренажом, и пациенты, которым цистостомический дренаж был установлен во время аугментационной уретропластики, представлены на рисунке 60.

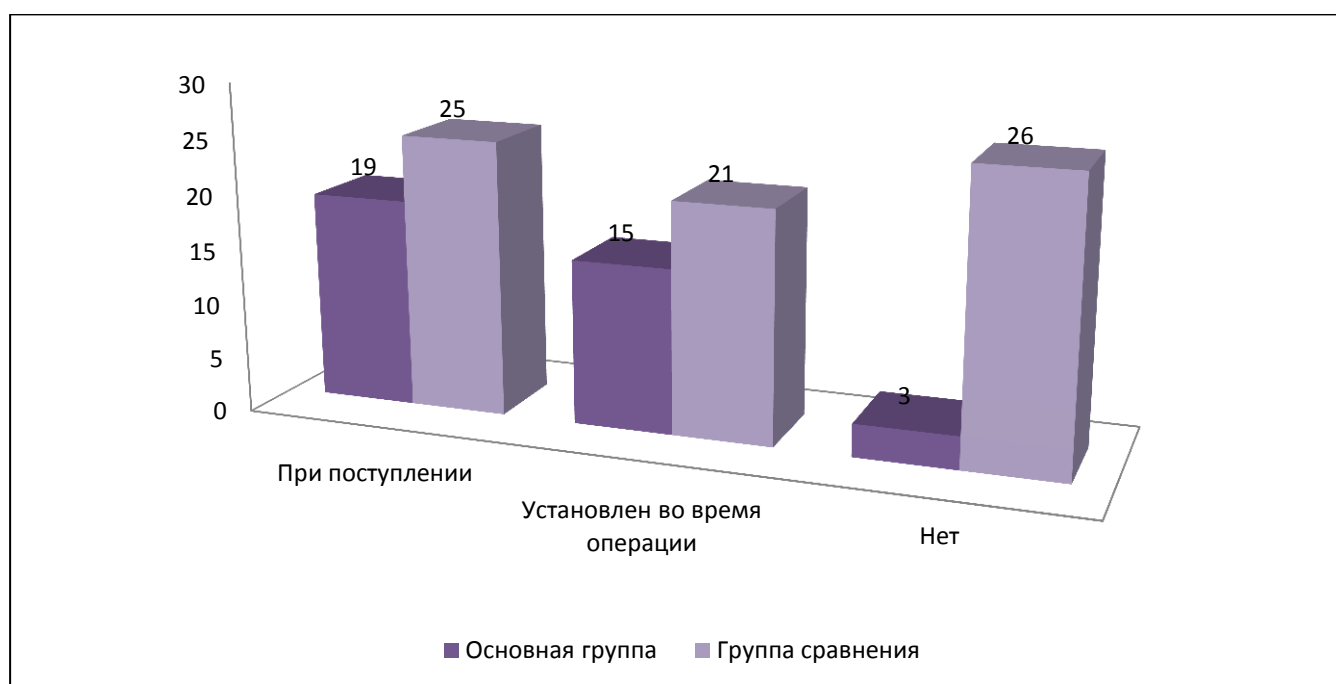


Рисунок 60 - Количество пациентов с ранее установленным цистостомическим дренажом и дренажем, установленным во время уретропластики.

В основной группе количество пациентов, госпитализированных с ранее установленным цистостомическим дренажом, составило 19 человек (51%), в то

время как в группе сравнения этот показатель составил 25 человек (35%). Во время проведения уретропластики в основной группе цистостомический дренаж был установлен у 15 пациентов (41%), тогда как в группе сравнения цистостому установили у 21 пациента (29%). В основной группе пациентов чаще встречались как предварительно установленные, так и интраоперационно установленные цистостомические дренажи по сравнению с группой без применения СВФ. Тем не менее, тип дренирования мочевого пузыря (уретральный катетер или цистостома) существенно влияет на результаты аугментационных уретропластик, причём цистостома является предпочтительнее.

До операции всем пациентам с сохраненным актом мочеиспускания были проведены урофлоуметрия и УЗИ для определения остаточного объема мочи. Также каждый пациент заполнил опросники IPSS, QoL и МИЭФ-5. В процессе этих обследований были установлены максимальная скорость мочеиспускания, объем остаточной мочи, а также общие баллы по шкалам IPSS, QoL и МИЭФ-5 (Таблица 11). Следует отметить, что при сравнении показателей IPSS, QoL и МИЭФ-5 между группами статистически значимых отличий не выявлено.

Таблица 11 – Показатели международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы, индекса качества жизни и международного индекса эректильной функции в исследуемых группах до операции

Показатель	Исследуемая группа		Группа сравнения		U	Z	t-value	p
	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.				
IPSS	24,86	2,31	24,6	2,52	-	-	0,54	0,59
QoL	4,24	0,43	4,35	0,48	1193,5	-0,88	-	0,38
МИЭФ-5	17,19	4,46	17,7	4,34	1243	-0,57	-	0,57

Таким образом, анализируя данные, приведенные в таблице 11, мы можем сделать вывод, что приведённые показатели не отличались у пациентов в обеих группах.

4.2 Результаты лечения пациентов со стриктурами уретры после аугментационной уретропластики с использованием оральной слизистой

В группе пациентов были представлены следующие возрастные категории: 21-30 лет (9 пациентов), 31-40 лет (10 пациентов), 41-50 лет (13 пациентов), 51-60 лет (8 пациентов) и 61-70 лет (32 пациента). Средний возраст составил $52,07 \pm 15,49$ лет, медиана - 56,5 лет (Таблица 12).

Таблица 12 - Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Абс.	%
18-20	0	0,0
21-30	9	12,5
31-40	10	13,9
41-50	13	18,1
51-60	8	11,1
61-70	32	44,4
Всего	72	100

Основной причиной, способствующей возникновению стриктур уретры в данной группе, - это ятрогенные стриктуры, которые были выявлены у 34 пациентов (47,2%). На втором месте по частоте встречаемости находятся травматические стриктуры, зарегистрированные у 18 пациентов (25%). Идиопатические стриктуры занимают третью позицию, их наблюдали у 17 пациентов (23,6%) (Рисунок 61).

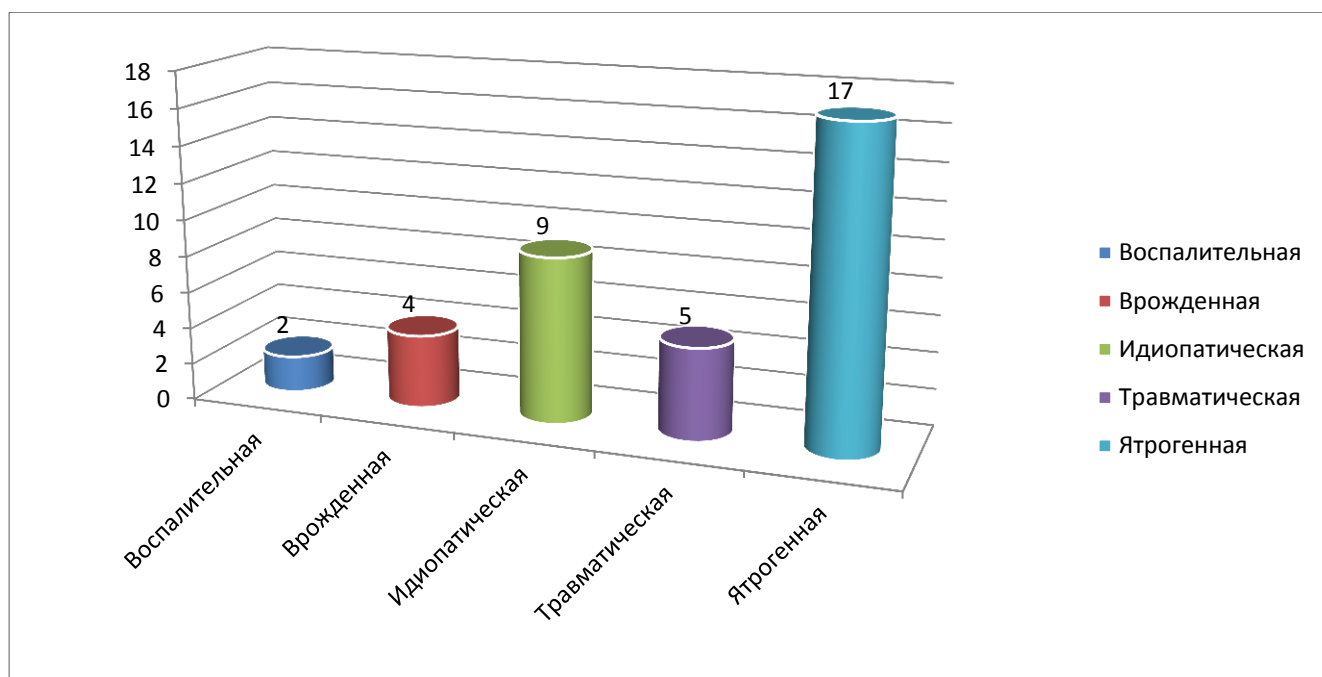


Рисунок 61 - Причины стриктур уретры у пациентов в группе сравнения.

Во время проведения исследования у 43 пациентов (59,7%) по результатам уретрографии была диагностирована стриктура бульбозного отдела уретры. У 16 пациентов (22,2%) также была диагностирована стриктура пенильного отдела уретры, в то время как у 13 пациентов (18,1%) выявлена пануретральная стриктура (Таблица 13).

Таблица 13 - Распределение пациентов в зависимости от локализации стриктуры

Локализация	Абс.	%
Бульбозный отдел	43	59,7
Пенильный отдел	16	22,2
Пануретральная стриктура	13	18,1
Всего	72	100

Средняя длина стриктуры уретры, определённая уретрографически, в данной группе составила $6,07 \pm 2,26$ см (Таблица 14).

Таблица 14 - Средняя протяженность стриктур уретры по данным уретрографии

Количество пациентов	Данные уретрографии	
	Mean	Std.Dev
72	6,07	2,26

В стационар поступило 25 (35%) пациента с ранее установленным цистостомическим дренажом. Во время операции цистостомический дренаж установили 21 (29%) пациенту (Рисунок 62).



Рисунок 62 - Количество пациентов с ранее установленным цистостомическим дренажом и пациентов, у которых цистостома была установлена во время операции.

Показатели IPSS в данной группе также оценивались до и после операции через 6, 12 и 24 месяца. Средние значения показателей IPSS до операции составили $24,6 \pm 2,52$ балла. Через 6 месяцев после операции они снизились до $8,86 \pm 2,07$ балла, через 12 месяцев - до $6,65 \pm 4,5$ балла, а через 24 месяца - до $4,77 \pm 7,0$ балла. Согласно результатам анализа с применением критерия Фридмана, показатели IPSS до и после операции достоверно отличаются (ANOVA

Chi Sqr.=160,7563; $p=0,00000$; Coeff. of Concordance=0,78802; Aver. rank $r=0,78486$). Наглядно результаты представлены на рисунке 63.

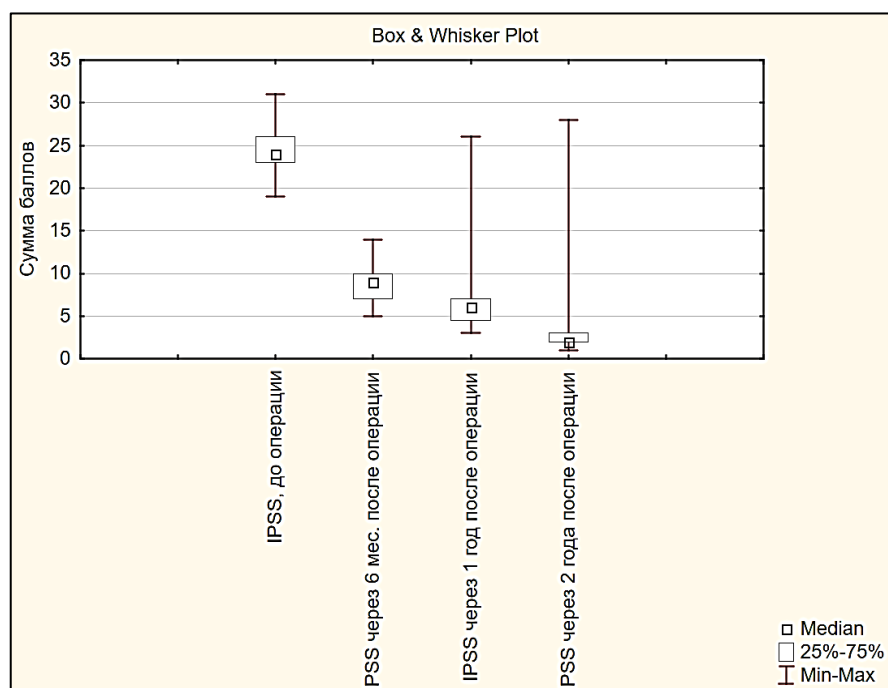


Рисунок 63 - Результаты сравнения по международной системе суммарной оценки заболеваний предстательной железы в течение 2-х лет после операции.

Показатели QoL до операции составляли $4,3 \pm 0,47$ баллов, через 6, 12 и 24 месяцев после операции $1,72 \pm 0,48$, $1,51 \pm 0,53$, $1,54 \pm 1,12$ баллов соответственно (Рисунок 64). Результаты проведенного исследования выявили статистически значимые различия в качестве жизни пациентов до и после хирургического вмешательства на сроках 6, 12 и 24 месяца ($p < 0,05$). До операции показатели качества жизни были выше по сравнению с послеоперационными значениями. Тем не менее, послеоперационные результаты на 6, 12 и 24 месяцах не продемонстрировали статистически значимых различий между собой (ANOVA Chi Sqr.=152,6474; $p=0,00000$; Coeff. of Concordance=0,73743; Aver. rank $r=0,73357$).

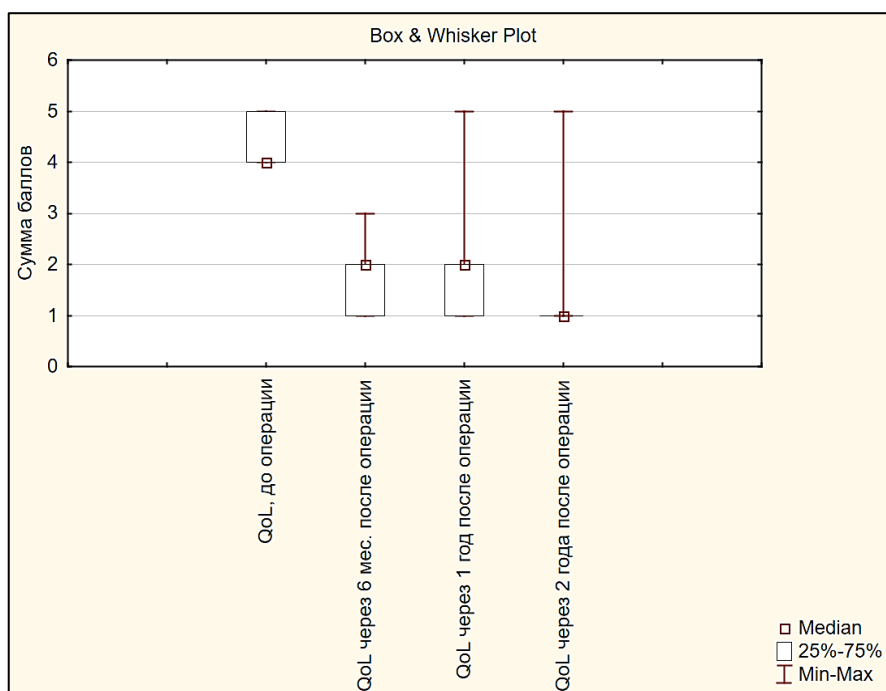


Рисунок 64 - Результаты сравнения индекса качества жизни в течение 2-х лет после операции.

Оценка показателя МИЭФ-5 проводилась на различных этапах клинического наблюдения: до операции и через 6, 12 и 24 месяца после неё. Исходные данные, полученные до операции, продемонстрировали средний уровень МИЭФ-5, равный $17,75 \pm 4,34$ балла. На контрольных сроках после оперативного лечения результаты составили: $17,7 \pm 4,31$ балла через 6 месяцев, $18,74 \pm 4,2$ балла через 12 месяцев и $18,93 \pm 4,46$ балла через 24 месяца (Рисунок 65). Статистический анализ проведенных измерений выявил отсутствие значительных различий в показателях МИЭФ-5 между предоперационным и постоперационными периодами, что подтверждается полученным значением $p > 0,05$.

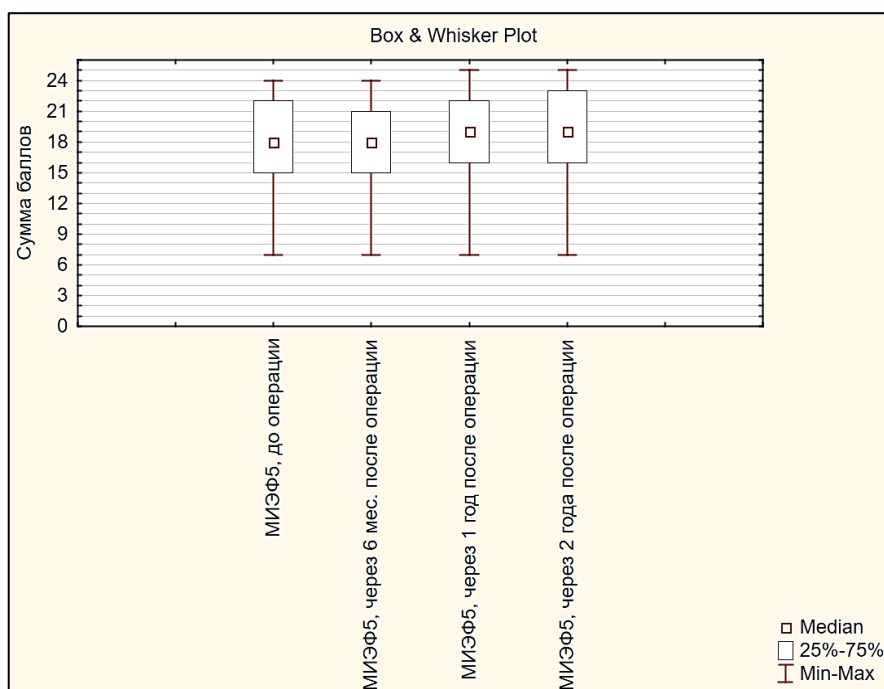


Рисунок 65 - Результаты сравнения международного индекса эректильной функции в течение 2-х лет после операции.

Измерения $Q_{\max}$ были проведены во время урофлоуметрии как до операции, так и через 6, 12 и 24 месяца после неё. Среднее значение $Q_{\max}$ перед операцией составило $6,36 \pm 2,58$ мл/с. После удаления уретрального катетера было отмечено значительное увеличение данного показателя, который достиг $19,8 \pm 7,5$ мл/сек. Через 6, 12 и 24 месяца значения $Q_{\max}$ составили $18,87 \pm 3,19$ мл/с, $18,34 \pm 3,16$ мл/с и $17,6 \pm 4,0$ мл/с соответственно (Рисунок 66). До операции средний объём остаточной мочи после урофлоуметрии составлял $68,48 \pm 24,79$ мл. После операции он значительно снизился до $20 \pm 9,5$ мл.

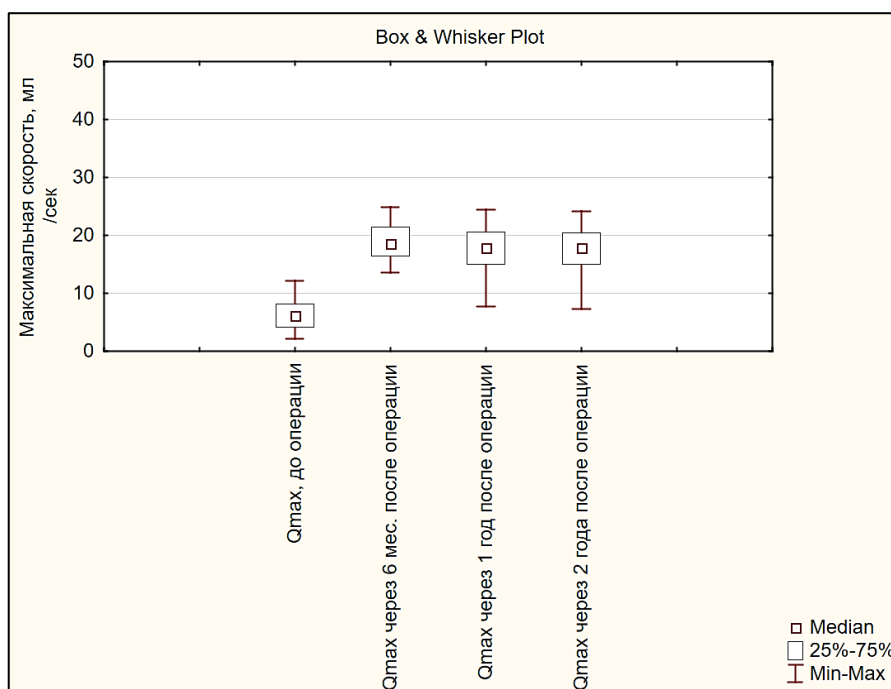


Рисунок 66 - Результаты сравнения максимальной скорости мочеиспускания в течение 2-х лет после операции.

В ходе контрольных обследований, проведенных через 6, 12 и 24 месяца после начала наблюдения, были получены следующие результаты уровня остаточной мочи: через 6 месяцев средний уровень составил $19,9 \pm 9,77$ мл, что указывает на определённую вариативность среди исследуемых пациентов. На 12-м месяце уровень остаточной мочи остался практически неизменным и составил $20 \pm 5,68$ мл, что свидетельствует о снижении вариативности в данной группе. Наконец, на 24-м месяце уровень остаточной мочи составил $19,2 \pm 18,7$ мл, что вновь продемонстрировало значительные колебания в результатах (Рисунок 67).

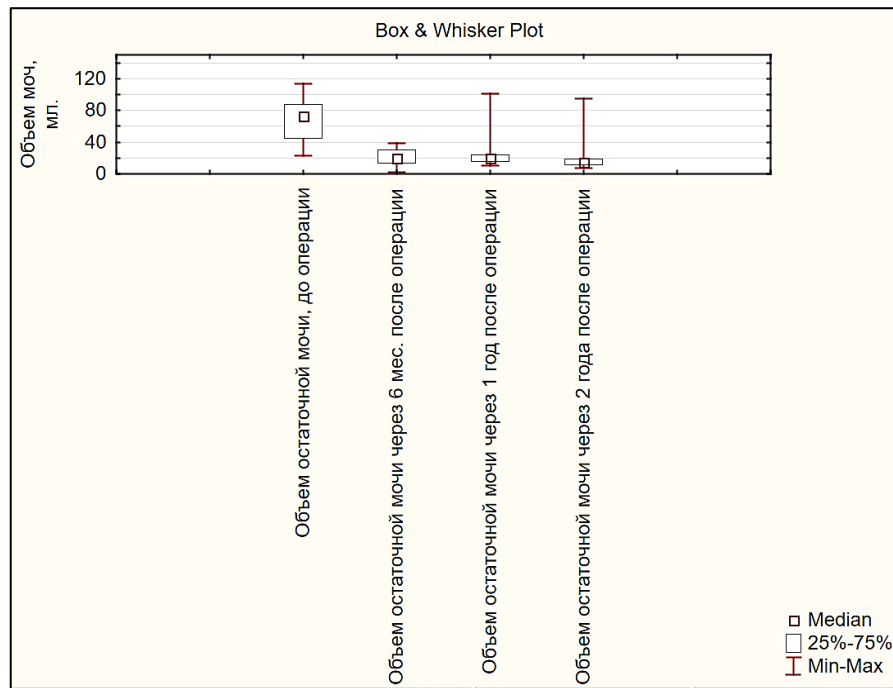


Рисунок 67 - Результаты сравнения объема остаточной мочи в течение 2-х лет после операции.

Статистический анализ продемонстрировал, что показатели Q_{max} и объем остаточной мочи до оперативного вмешательства значительно отличались ($p < 0,05$) от результатов, полученных после проведения операции. В то же время контрольные измерения, проведенные в постоперационном периоде, не выявили статистически значимых различий, что свидетельствует о стабильности этих показателей в данный период (Таблица 15).

Таблица 15 - Сравнительный анализ до и послеоперационных показателей в группе сравнения

	До операции	6 мес.	12 мес.	24 мес.
IPSS	24,6±2,52	8,86±2,07	6,65±4,5	4,77±7,0
QoL	4,3±0,47	1,72±0,48	1,51±0,53	1,54±1,12
МИЭФ-5	17,75±4,34	17,7±4,31	18,74±4,2	18,93±4,46
Qmax	6,36±2,58	18,87±3,19	18,34±3,16	17,6±4
Остаточная моча	68,48±24,79	19,9±9,77	20±5,68	19,2±18,7

Оценка послеоперационных осложнений в обеих группах выполнена по системе классификации Clavien-Dindo, адаптированной для пациентов со стриктурами уретры профессором М.И. Коганом и соавторами (2018) [33].

В группе сравнения послеоперационные осложнения возникли у 12 (16,7%) пациентов. У 3 пациентов (4,2%) отмечалась гематома в области послеоперационной раны, у 3 пациентов (4,2%) отмечался гнойный уретрит, у 1 пациента отмечался (1,4%) орхоэпидидимит и у 5 пациентов (6,9%) затек контрастного вещества в парауретральные ткани уретры при проведении перикатетерной уретрографии (Таблица 16).

Таблица 16 - Послеоперационные осложнения в группе сравнения

Характер раневых осложнений		Grade, Clavien-Dindo	Группа сравнения (n=72)	
			Абс. число	%
1	Гематома раны	I	3	4,2
2	Расхождение краёв кожной раны	I	-	-
3	Замедленное заживление раны, серома	I	-	-
4	Флегмона (инфильтрат) раны	II	-	-
5	Инфекция мочевых путей, уретрит	II	4	5,6
6	Затек контрастного вещества при перикатетерной уретрографии (20-е сутки), отсроченное удаление катетера	II	5	6,9
7	Уретро-кожный свищ	II (2) III b (1)	-	-

Эффективность аугментационной уретропластики в группе сравнения составила 86,1%. Из 72 пациентов у 10 (13,9%) наблюдались рецидивы. У 4 пациентов (рецидив в зоне анастомозов, средняя длина стриктуры $1,0 \pm 0,5$ см) проведена внутренняя оптическая уретротомия (ВОУТ). У 6 пациентов (рецидив в зоне аугментации, средняя длина стриктуры $3,0 \pm 1,0$ см) выполнена повторная аугментационная уретропластика с использованием СВФ; эти пациенты не включены в основное исследование. В течение 14 месяцев наблюдения после ВОУТ и повторной аугментационной уретропластики рецидивов не зафиксировано.

4.3 Результаты лечения пациентов со стриктурами уретры после аугментационной уретропластики с использованием оральной слизистой и введением стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани

В основной группе пациентов распределение по возрасту было следующим: 4 (21-30 лет), 8 (31-40 лет), 4 (41-50 лет), 10 (51-60 лет) и 11 (61-70 лет). Средний возраст составил $50,1 \pm 15,14$ года, медиана - 53 года (Таблица 17).

Таблица 17 - Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Абс.	%
18-20	0	0
21-30	4	10,8
31-40	8	21,6
41-50	4	10,8
51-60	10	27,1
61-70	11	29,7
Всего	37	100,0

В результате исследования у пациентов данной группы было выявлено, что основной причиной являются ятрогенные стриктуры, которые встречались у 17 человек (45,9%). На втором месте по частоте встречаемости находятся идиопатические стриктуры, обнаруженные у 9 пациентов (24,3%). Следующими по распространенности идут воспалительные стриктуры, выявленные у 6 человек (16,2%), и травматические стриктуры, выявленные у 3 пациентов (8,1%) (Рисунок 68).

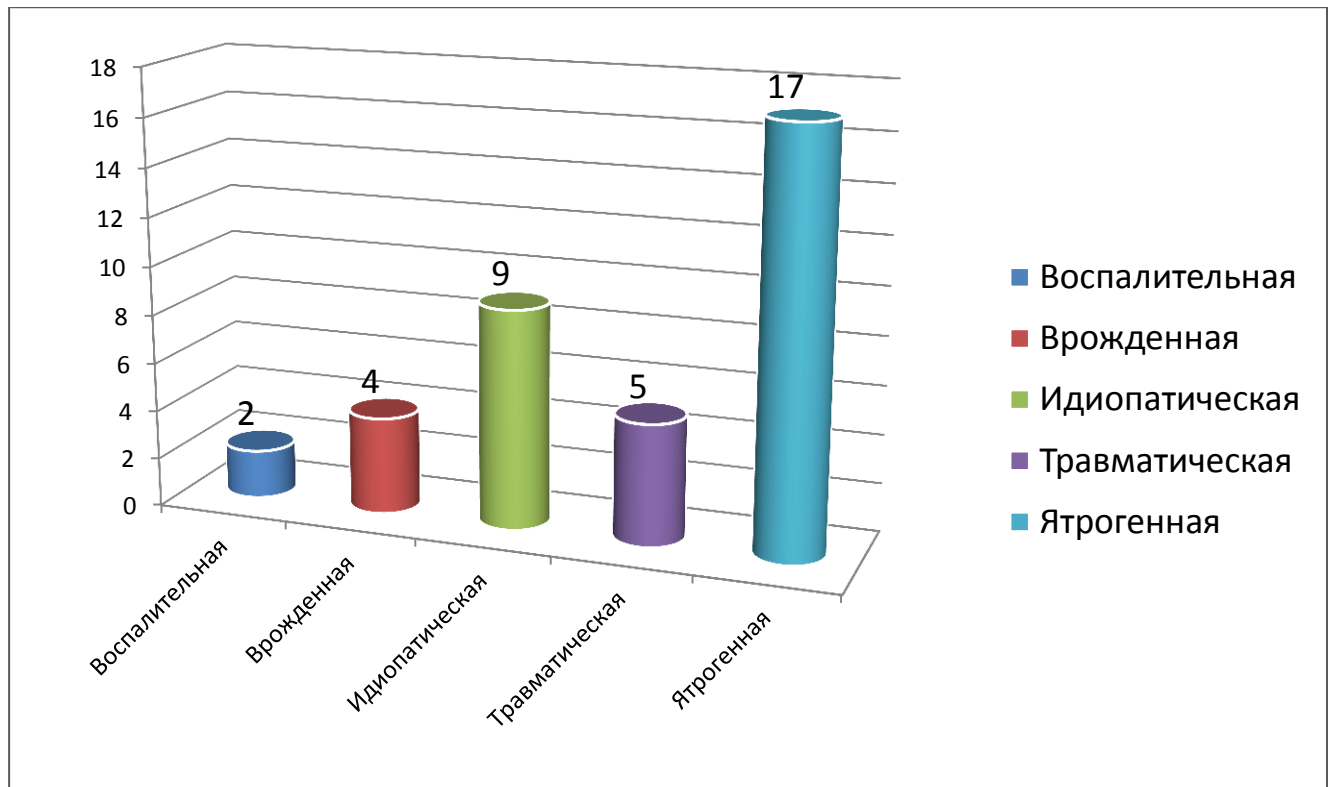


Рисунок 68 - Причины стриктур уретры у пациентов основной группы.

По результатам уретрографии у 20 пациентов (54%) было выявлено наличие стриктуры бульбозного отдела уретры, у 11 пациентов (29,8%) - стриктуры пенильного отдела уретры, а у 6 пациентов (16,2%) была выявлена пануретральная стриктура (Таблица 18).

Таблица 18 - Распределение пациентов в зависимости от локализации стриктуры

Локализация	Абс.	%
Бульбозный отдел	20	54
Пенильный отдел	11	29,8
Пануретральная стриктура	6	16,2
Всего	37	100

Средняя длина стриктур уретры, определённая с помощью уретрографии в основной группе, составила $6,5 \pm 2,59$ см (Таблица 19).

Таблица 19 - Средняя протяженность стриктур уретры по данным уретрографии

Количество пациентов	Данные уретрографии	
	Mean	Std.Dev
37	6,5	2,59

Из этой группы в стационар поступило 19 (51%) пациентов с ранее установленной цистостомой. Во время операции цистостому установили 15 (41%) пациентов (Рисунок 69).



Рисунок 69 - Количество пациентов с ранее установленной цистостомой и пациентов, которым цистостома была установлена во время операции.

До операции средний балл IPSS составил $24,78 \pm 2,28$. Через 6, 12 и 24 месяца после операции значения снизились до $7,78 \pm 2,7$, $4,86 \pm 2$ и $4,17 \pm 5,29$ баллов соответственно (Рисунок 70). Согласно результатам анализа, значения IPSS до и после операции значимо различаются (ANOVA Chi Sqr.=93,16570 $p=0,00000$; Coeff. of Concordance=0,86265; Aver. rank $r=0,85872$).

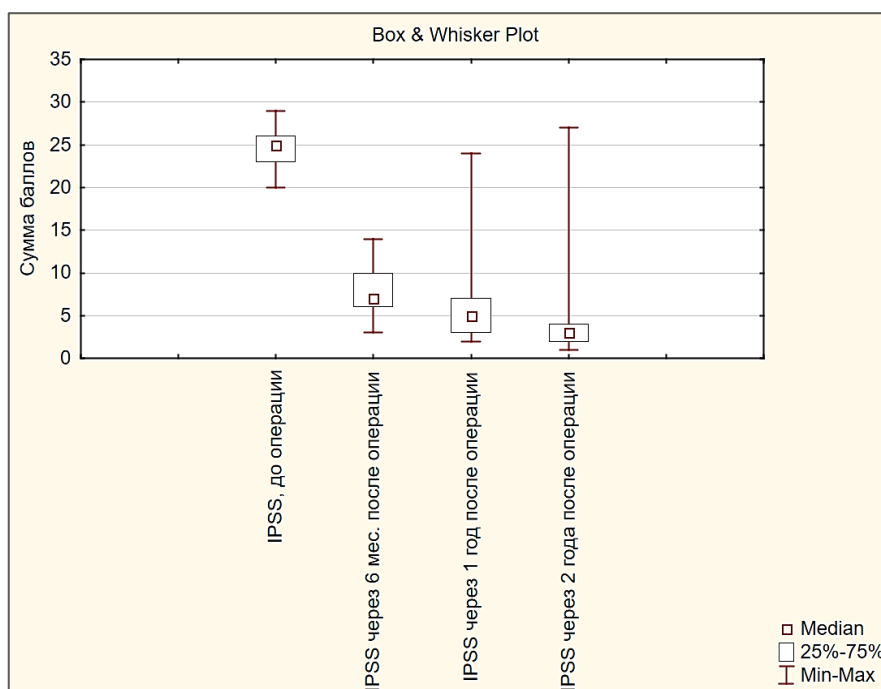


Рисунок 70 - Результаты сравнения международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы в течение 2-х лет после операции.

Показатели QoL были оценены до проведения операции, а также через 6, 12 и 24 месяца после операции. Средние показатели QoL были следующими: до хирургического лечения - $4,22 \pm 0,42$ баллов; через 6 месяцев после операции - $1,78 \pm 0,54$ балла; через 12 месяцев - $1,53 \pm 0,51$ балла; и через 24 месяца наблюдения - $1,44 \pm 0,88$ балла (Рисунок 71). Качественные показатели жизни пациентов до и после операции значительно различались на 6, 12 и 24 месяцах послеоперационного периода (ANOVA Chi Sqr.=86,06250 $p=0,00000$; Coeff. of Concordance=0,79687; Aver. rank $r=0,79107$). QoL до проведения операции был значительно выше, чем в послеоперационный период. Тем не менее, статистический анализ не выявил значительных различий в показателях качества жизни на 6, 12 и 24 месяцах после операции ($p>0,05$).

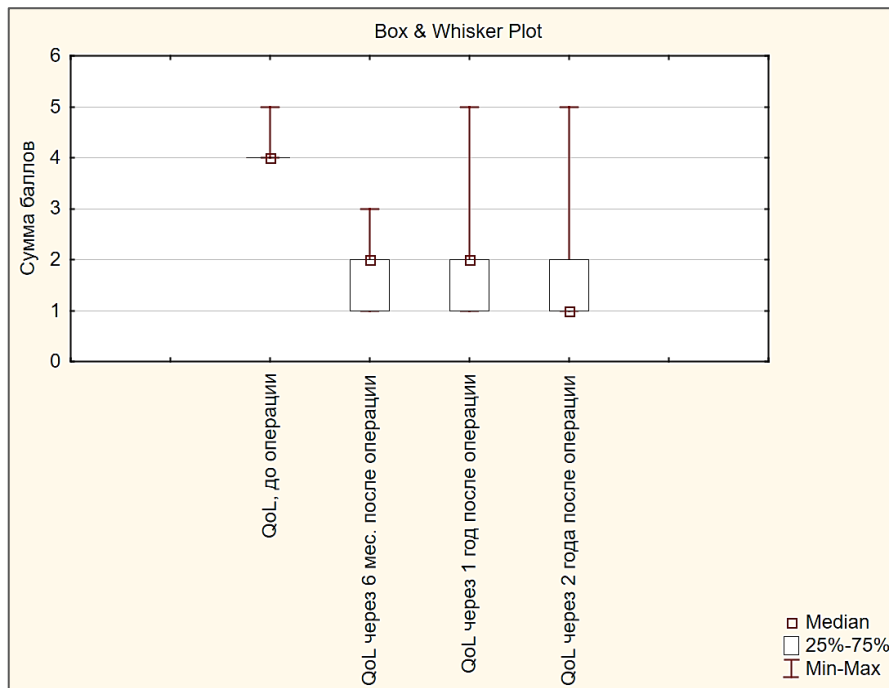


Рисунок 71 - Результаты сравнения индекса качества жизни в течение 2-х лет после операции.

Показатели МИЭФ-5 были изучены до операции и после неё на промежутках 6, 12 и 24 месяца. Показатель МИЭФ-5 до операции составлял $17,44 \pm 4,25$ баллов, в то время как через 6, 12 и 24 месяца после операции он составил $17,86 \pm 4,13$, $18,92 \pm 4,17$ и $19,4 \pm 4,05$ баллов соответственно (Рисунок 72). Результаты анализа показали отсутствие статистически значимых различий между показателями МИЭФ-5 до и после оперативного лечения ($p > 0,05$).

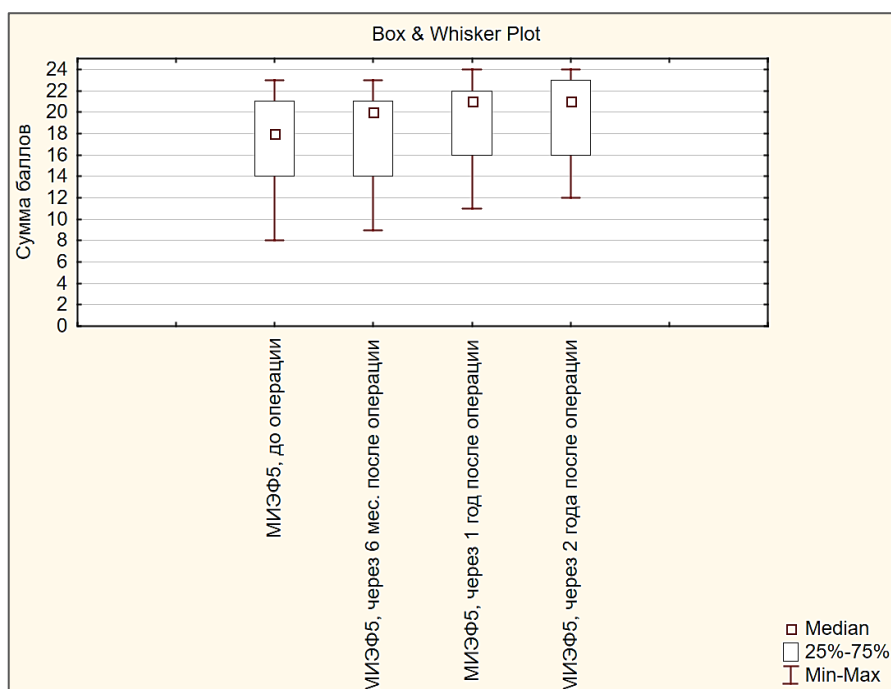


Рисунок 72 - Результаты сравнения международного индекса эректильной функции в течение 2-х лет после операции.

В основной группе измерения $Q_{\max}$ также были проведены во время урофлоуметрии как до операции, так и через 6, 12 и 24 месяца после неё. Среднее значение $Q_{\max}$ перед операцией составило $5,74 \pm 2,36$ мл/с. После того, как удалили уретральный катетер было отмечено значительное увеличение данного показателя, который достиг $18,8 \pm 6,5$ мл/сек. В последующие контрольные сроки, а именно через 6, 12 и 24 месяца, значения $Q_{\max}$ составили $19,82 \pm 2,88$ мл/сек, $19,15 \pm 3,37$ мл/сек и $17,78 \pm 4,8$ мл/сек соответственно (Рисунок 73). До операции средний объём остаточной мочи после урофлоуметрии составлял $72,29 \pm 23,59$ мл. После операции этот показатель значительно снизился до 19 ± 11 мл.

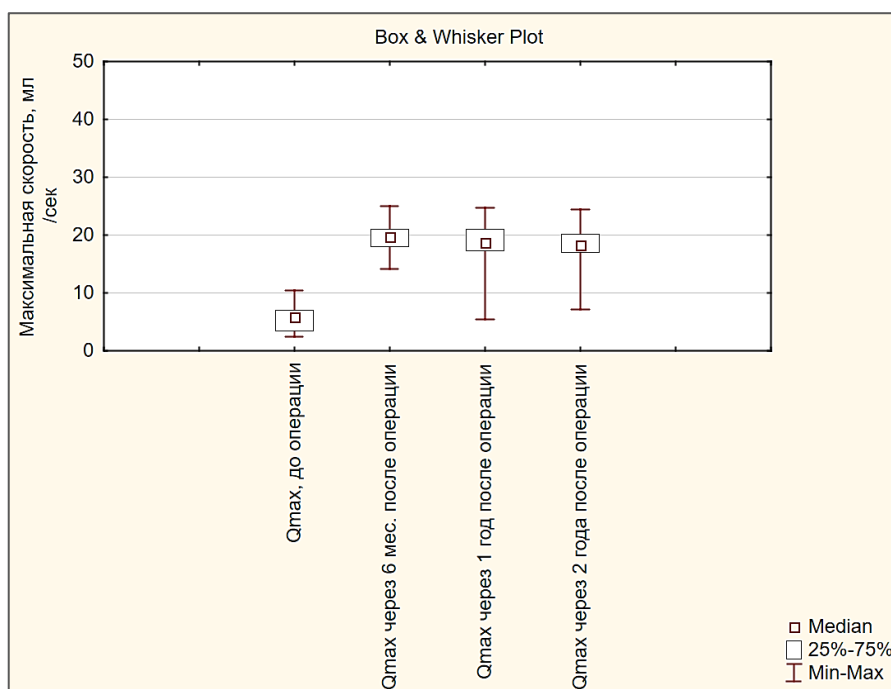


Рисунок 73 - Результаты сравнения максимальной скорости мочеиспускания в течение 2-х лет после операции.

При контрольных обследованиях, выполненных через 6, 12 и 24 месяца после начала наблюдения, были получены следующие данные о уровне остаточной мочи. Через 6 месяцев средний уровень составил $16,9 \pm 10,5$ мл, что указывает на определённую вариативность среди пациентов. На 12-й месяц уровень остаточной мочи практически не изменился и составил $14,18 \pm 4$ мл, что свидетельствует о снижении вариативности в этой группе. Однако на 24-й месяц уровень остаточной мочи увеличился до $20,62 \pm 26,44$ мл, что вновь продемонстрировало значительные колебания в результатах (Рисунок 74).

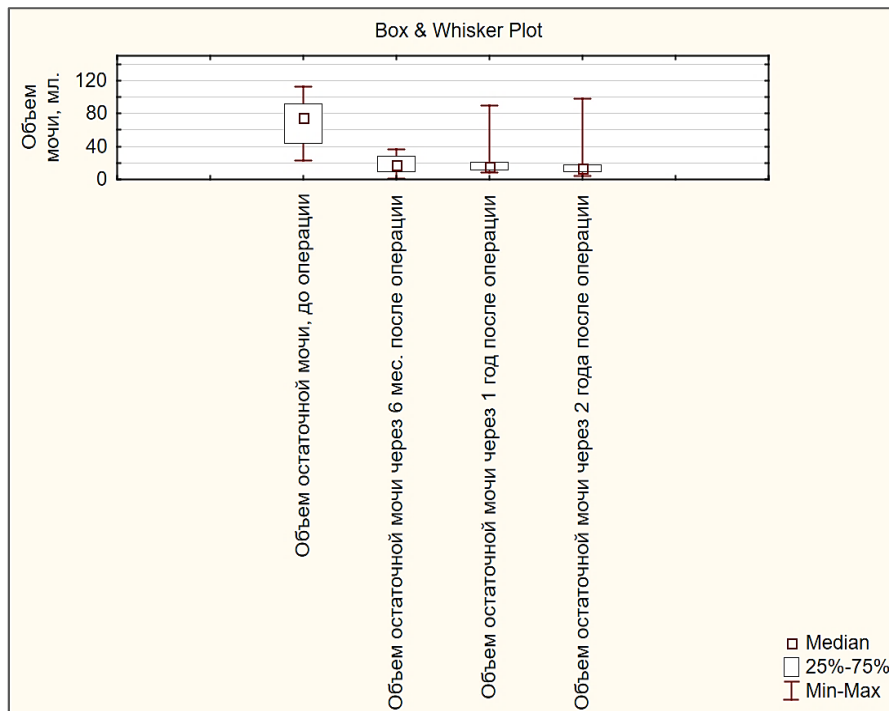


Рисунок 74 - Результаты сравнения объема остаточной мочи в течение 2-х лет после операции.

Анализ статистических данных продемонстрировал, что показатели Qmax и объем остаточной мочи до проведения операции имели значительные различия ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями, зарегистрированными после операции. Повторные контрольные измерения не показали статистически значимых различий в показателях, подтверждая стабильность результатов после операции (Таблица 20).

Таблица 20 - Сравнительный анализ до и послеоперационных показателей в основной группе

	До операции	6 мес.	12 мес.	24 мес.
IPSS	24,78±2,28	7,78±2,7	4,86±2	4,17±5,29
QoL	4,22±0,42	1,78±0,54	1,53±0,51	1,44±0,88
МИЭФ-5	17,44±4,25	17,86±4,13	18,92±4,17	19,4±4,05
Qmax	5,74±2,36	19,82±2,88	19,15±3,37	17,78±4,8
Остаточная моча	72,29±23,59	16,9±10,5	14,18±4	20,62±26,44

В основной группе у 1 (2,7%) пациента отмечалась гематома в области послеоперационной раны, а у 1 (2,7%) пациента отмечался затек контрастного вещества в парауретральные ткани уретры при проведении перикатетерной уретрографии (Таблица 21).

Таблица 21 - Послеоперационные осложнения в основной группе

Характер раневых осложнений		Grade, Clavien-Dindo	Основная группа (n=37)	
			Абс. число	%
1	Гематома раны	I	1	2,7
2	Расхождение краёв кожной раны	I	-	-
3	Замедленное заживление раны, серома	I	-	-
4	Флегмона (инфильтрат) раны	II	-	-
5	Инфекция мочевых путей, уретрит	II	-	-
6	Затек контрастного вещества при перикатетерной уретрографии (20-е сутки), отсроченное удаление катетера	II	1	2,7
7	Уретро-кожный свищ	И (2) III b (1)	-	-

В основной группе аугментационных уретропластик эффективность составила 94,6% (рецидивы - у 2 пациентов, 5,4%). По данным ОКТ рецидивы были выявлены в зоне концевых анастомозов со средней протяженностью 1 см. Обоим пациентам была проведена ВОУТ. За 14 месяцев наблюдения новых рецидивов не наблюдалось.

Следует отметить, что количество пациентов, вновь поступивших с рецидивными стриктурами уретры, в основную группу составило 2 (5,4%), а в группу сравнения 10 (13,9%) (Таблица 22).

Таблица 22 - Эффективность аугментационной уретропластики в исследуемых группах

	Рецидив есть	Рецидива нет	Всего
Основная группа	2	35	37
Группа сравнения	10	62	72
Всего	12	97	109
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия вмешательства			
Наименование критерия	Значение критерия		Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	1,795		0,181
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	1,034		0,310
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	1,998		0,158
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,21587		p>0,05

По данным результатов аугментационных уретропластик, можно сделать вывод о большей вероятности рецидива в группе сравнения.

Таким образом, предложенный нами способ относится к методам аугментационной уретропластики с использованием оральной слизистой и введением СВФ, полученной из аутологичной жировой ткани. Суть метода заключается в улучшении результатов аугментационной уретропластики у пациентов с протяженными стриктурами уретры путем стимуляции регенерации и

ангиогенеза одновременно в уретре, окружающих тканях уретры и оральном графте.

4.4 Результаты оптической когерентной томографии в исследуемых группах

Всем пациентам из обеих групп дополнительно проводили оптическую когерентную томографию, которая позволяла более точно определить протяженность стриктуры уретры. Кроме того, данный метод предоставлял детализированные изображения и информацию о состоянии окружающих тканей, что было крайне важно для планирования хирургического вмешательства.

На основании полученных данных уретрографии, результатов ОКТ и интраоперационного визуального размера выбрали оптимальный метод оперативного лечения. Такой подход позволил учесть индивидуальные особенности каждого пациента, что, в свою очередь, способствовало улучшению результатов операции и снижению риска осложнений. С этой целью мы определили среднюю, минимальную и максимальную протяженность стриктуры уретры по данным уретрографии, ОКТ и интраоперационный визуальный размер.

В группе сравнения средняя протяженность стриктур уретры по данным уретрографии составила $6,07 \pm 2,26$ см, интраоперационный визуальный размер составил $5,28 \pm 2,18$ см, средняя протяженность спонгиоза по данным ОКТ составила $7,75 \pm 2,22$ см (Таблица 23).

Таблица 23 - Средняя протяженность стриктур уретры по данным уретрографии, оптической когерентной томографии и визуальный размер

	По данным уретрографии		По данным ОКТ		Интраоперационная визуальная оценка		p
	Mean	Std.Dev	Mean	Std.Dev	Mean	Std.Dev	
Группа сравнения	6,07	2,26	7,75	2,22	5,28	2,18	0,000

В группе сравнения по данным уретрографии минимальная протяженность стриктуры уретры составила 3 см, а максимальная протяженность 12 см. По данным ОКТ минимальная протяженность спонгиоза составила 4,5 см, а максимальная протяженность - 13 см. Также мы провели исследование протяженности стриктуры уретры интраоперационно. Минимальный визуальный размер протяженности стриктуры уретры в данной группе составил 2,5 см, а максимальный размер - 11 см (Рисунок 75).

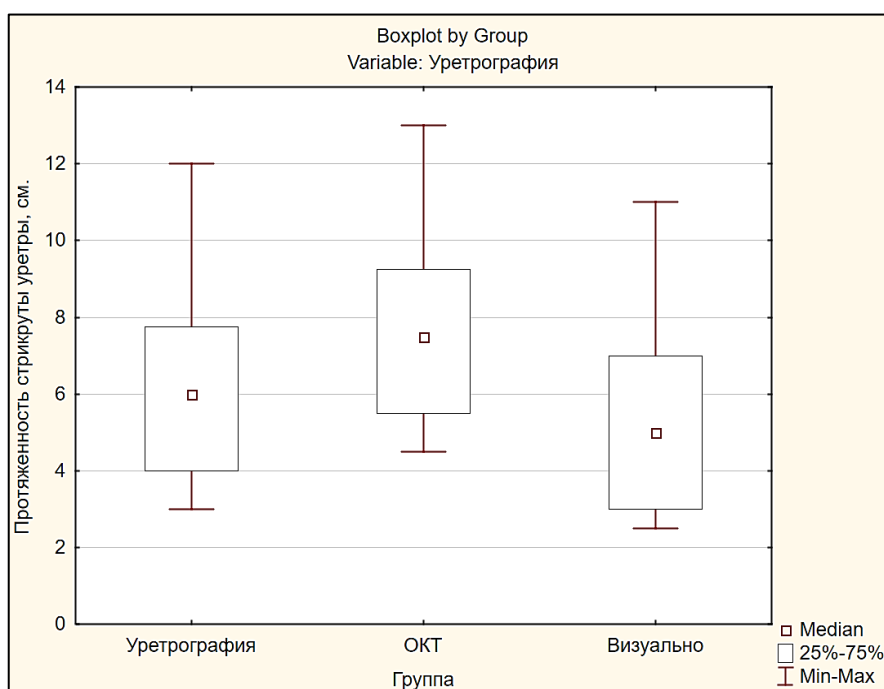


Рисунок 75 - Результаты сравнения минимальной и максимальной протяженности уретры при различных методах исследования в группе сравнения.

В основной группе средняя протяженность стриктур уретры по данным уретрографии составила $6,5 \pm 2,59$ см, средняя протяженность спонгиоза по данным ОКТ составила $8,19 \pm 2,55$ см, а интраоперационный визуальный размер – $5,68 \pm 2,5$ см (Таблица 24).

Таблица 24 - Средняя протяженность стриктур уретры по данным уретрографии, оптической когерентной томографии и визуальный размер

	По данным уретрографии		По данным ОКТ		Интраоперационная визуальная оценка		p
	Mean	Std.Dev	Mean	Std.Dev	Mean	Std.Dev	
Основная группа	6,5	2,59	8,19	2,55	5,68	2,5	0,000

По данным уретрографии в данной группе минимальная протяженность стриктуры уретры составила 3 см, а максимальная протяженность 12 см. По данным ОКТ минимальная протяженность спонгиоза составила 4,5 см, а максимальная протяженность - 13,5 см. Также мы провели исследование протяженности стриктуры уретры интраоперационно. Минимальный визуальный размер протяженности стриктуры уретры в данной группе составил 2,5 см, а максимальный размер - 11 см (Рисунок 76).

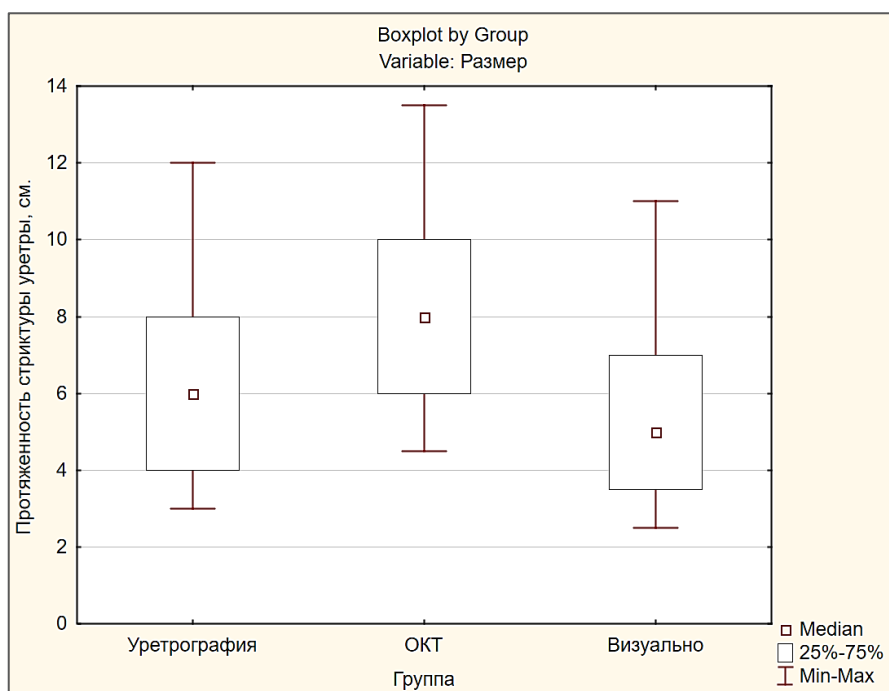


Рисунок 76 - Результаты сравнения минимальной и максимальной протяженности уретры при различных методах исследования в основной группе.

Оптимальное лечение протяженных стриктур уретры достигается комплексным подходом к диагностике и лечению, основанным на всестороннем анализе данных. ОКТ является методом выбора для точного определения длины спонгиоза, что критически важно для планирования операции.

Данный метод предоставляет хирургам возможность более детально оценивать анатомические изменения и патологические процессы, что в свою очередь позволяет значительно улучшить предоперационное планирование. Это, в свою очередь, снижает риск осложнений, таких как рецидивы стриктур и другие нежелательные последствия, а также повышает эффективность лечения.

Кроме того, стоит подчеркнуть, что внедрение ОКТ в клиническую практику открывает новые возможности для выбора оптимального метода хирургического вмешательства. Это не только расширяет арсенал доступных терапевтических подходов, но и способствует индивидуализации лечения, что является важным аспектом современной медицины.

Совершенствование технологий визуализации, таких как ОКТ, позволяет более точно диагностировать и оценивать сложные случаи стриктур уретры. Это создает предпосылки для разработки новых хирургических техник и алгоритмов лечения, что в конечном итоге ведет к улучшению качества жизни пациентов. Важно отметить, что дальнейшие исследования в этой области могут привести к еще более значительным достижениям в области урологии и реконструктивной хирургии.

Таким образом, интеграция ОКТ в клиническую практику не только улучшает результаты лечения, но и формирует новые стандарты в подходах к диагностике и лечению пациентов со стриктурой уретры.

ГЛАВА 5 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 109 пациентов с протяженными стриктурами уретры, которым выполнили аугментационную уретропластику. Пациенты были разделены на две группы: основную и сравнения. В основной группе (n=37) уретропластика выполнялась с использованием оральной слизистой оболочки и применением СВФ. В группе сравнения (n=72) уретропластика выполнялась только с использованием оральной слизистой оболочки.

Аугментационная уретропластика показала эффективность 94,6% в основной группе и 86,1% в группе сравнения. В основной группе наблюдались 2 рецидива, а в группе сравнения - 10 (Таблица 25).

Таблица 25 - Относительный риск рецидивов при применении аугментационных уретропластик в исследуемых группах

	Рецидив есть	Рецидива нет	Всего
Основная группа	2	35	37
Группа сравнения	10	62	72
Всего	12	97	109
Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом			
Абсолютный риск в основной группе (EER)			0,054
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)			0,139
Относительный риск (RR)			0,389
Стандартная ошибка относительного риска (S)			0,748
Нижняя граница 95% ДИ (CI)			0,090
Верхняя граница 95% ДИ (CI)			1,685

Продолжение таблицы 25

Снижение относительного риска (RRR)	0,611
Разность рисков (RD)	0,085
Число пациентов, которых необходимо лечить (NNT)	11,788
Чувствительность (Se)	0,167
Специфичность (Sp)	0,639

Кроме того, оценка возникновения рецидивов у пациентов проводилась с использованием метода Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Зависимость риска развития рецидива от выбранного оперативного метода оценена с помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса, статистически не значима ($p=0,892$), что может быть связано с малой мощностью выборки. Несмотря на отсутствие статистической значимости, по графику выживаемости видно, что в группе сравнения рецидивы происходили раньше, в то время как в основной группе оба исхода возникли после 760-го дня (Рисунок 77). Подробные данные о временных интервалах (в днях) представлены в таблице 26.

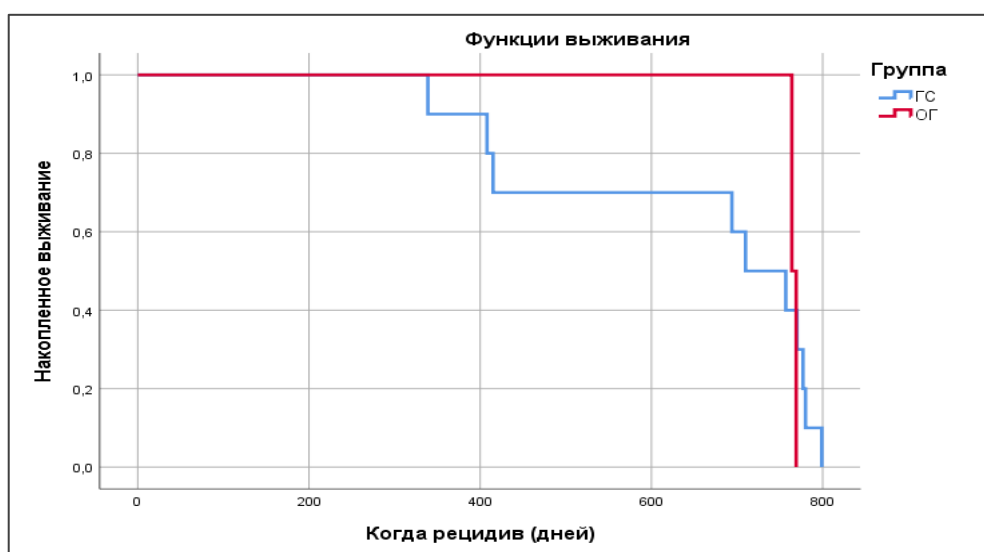


Рисунок 77 - Оценка возникновения рецидивов у пациентов по методике Каплана-Мейера.

Таблица 26 - Данные о временных интервалах возникновения рецидивов у пациентов по методике Каплана-Мейера

Группа	Среднее	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Медиана	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
Сравнения	644,900	57,433	532,332	757,468	710,000	49,806	612,380	807,620
Основная	766,500	2,500	761,600	771,400	764,000	-	-	-

С целью оценки влияния метода оперативного лечения на рецидив был применён метод бинарной логистической регрессии. В качестве независимой переменной рассматривался метод оперативного лечения. В модели мы не получили значимого значения влияния выбранного метода на возникновение рецидива. Специфичность модели составила 100%, тогда как чувствительность 0%, общая процентная доля 89%. Переменные в уравнении представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Результаты логистической регрессии в зависимости от влияния метода оперативного лечения на возникновение рецидивов

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст. св.	знач.	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)	
							Нижняя	Верхняя
Операционный метод (группа)	1,038	0,803	1,670	1	0,196	2,823	0,585	13,618
Константа	-2,862	0,727	15,499	1	0,000	0,057	-	-

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых (Рисунок 78). Площадь под кривой составила 0,403 но статистическая значимость также не позволяет использовать модель.

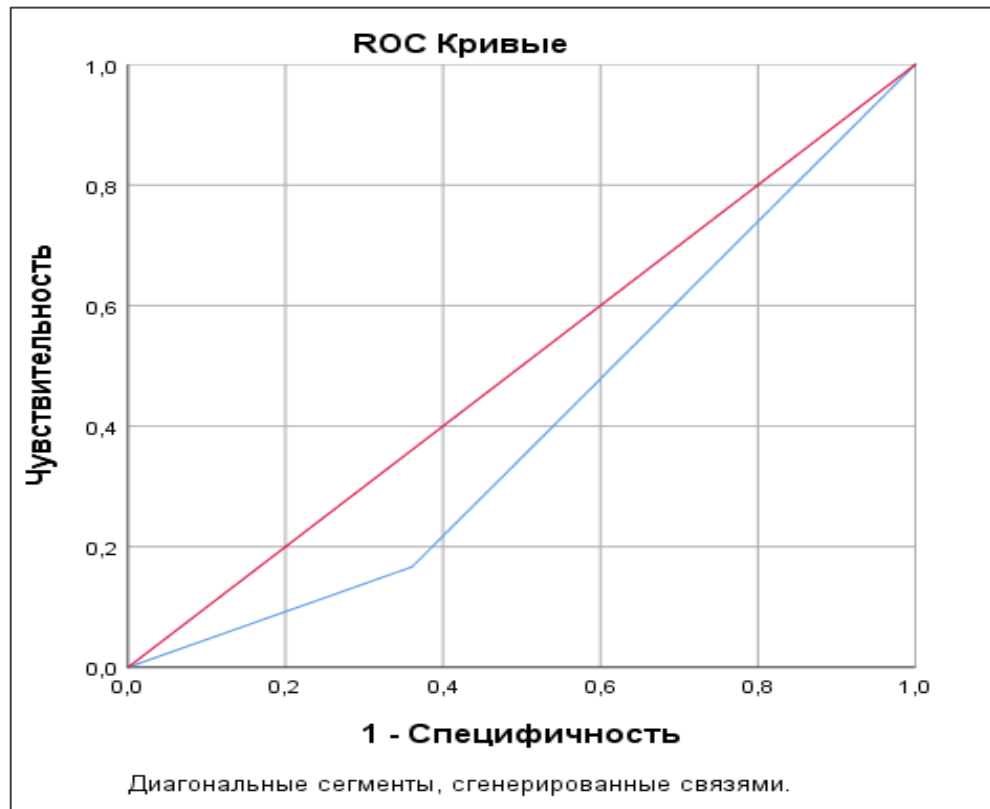


Рисунок 78 - Оценка диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода с использованием методики ROC-кривых.

Таким образом, можно сделать вывод о большей вероятности рецидива в группе сравнения, а также о положительном влиянии стромально-васкулярной фракции на исход оперативного лечения в основной группе.

До операции показатели IPSS в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$). Однако через 6 и 12 месяцев после операции в основной группе наблюдалось статистически значимое снижение баллов IPSS по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (Таблица 28).

Таблица 28 - Сравнительный анализ показателей международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы до и после операции в исследуемых группах

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		U	Z	p
	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.			
IPSS до операции	24,86	2,31	24,6	2,52	1215,5	0,74	0,46
IPSS через 6 мес.	7,73	2,683	8,863	2,07	926,5	-2,59	0,0096*
IPSS через 12 мес.	5,38	3,73	6,653	4,52	985,5	-2,21	0,027*
IPSS через 24 мес.	4,17	5,29	4,763	7,01	1051,5	1,18	0,24

Примечание: * - $p < 0,05$

При проведении анализа QoL до осуществления оперативного вмешательства средние значения в обеих группах не выявили статистически значимых различий ($p > 0,05$). Результаты, полученные через 6, 12 и 24 месяца после операции, показали статистически значимое улучшение QoL в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$) (Таблица 29).

Таблица 29 - Оценка качества жизни до и после операции в исследуемых группах

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		U	Z	p
	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.			
QoL до операции	4,24	0,43	4,35	0,48	1193,5	-0,88	0,38
QoL через 6 мес.	1,78	0,53	2,36	0,66	738	3,8	0,0001*
QoL через 12 мес.	1,62	0,76	2,26	0,9	733	3,83	0,0001*
QoL через 24 мес.	1,44	0,88	2,11	1,14	697,5	3,75	0,0002*

Примечание: * - $p < 0,05$

До и после операции не выявлено статистически значимого различия в среднем балле МИЭФ-5 в обеих группах ($p > 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что оперативное лечение не оказало существенного влияния на эректильную функцию пациентов (Таблица 30).

Таблица 30 - Сравнительный анализ международного индекса эректильной функции до и после операции в исследуемых группах

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		U	Z	p
	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.			
МИЭФ-5 до операции	17,19	4,46	17,71	4,34	1243	-0,57	0,571
МИЭФ-5 через 6 мес.	17,62	4,32	17,69	4,31	1298	-0,217	0,83
МИЭФ-5 через 12 мес.	18,73	4,27	18,71	4,18	1330	0,01	0,992
МИЭФ-5 через 24 мес.	19,42	4,05	18,93	4,47	1190	0,23	0,819

До операции средние показатели Qmax в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$). Однако через 12 и 24 месяца после операции между группами выявились статистически значимые различия в Qmax ($p < 0,05$) (Таблица 31).

Таблица 31 - Оценка максимальной скорости мочеиспускания до и после операции в исследуемых группах

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		U	Z	p
	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.			
Qmax до операции	5,62500	2,329091	6,43953	2,558286	282,5	-1,04	0,3

Продолжение таблицы 31

Qmax через 6 мес.	19,58378	2,524603	18,77639	3,149178	1110	1,42	0,16
Qmax через 12 мес.	18,56	3,55	17,08	3,7	986,5	-2,21	0,027*
Qmax через 24 мес.	18,04	3,5	16,39	4,22	915	-2,11	0,035*

Примечание: * - $p < 0,05$

Кроме того, нами проведен сравнительный анализ оценки протяженности стриктуры уретры на основании различных методов диагностики: уретрографии, интраоперационного измерения протяженности и результатов ОКТ (Таблица 32).

Мы наблюдали, что при ОКТ протяженность стриктуры на 1,69 см больше, чем при ретроградной уретрографии, а при сравнении с интраоперационной визуальной оценкой, показатель составил +2,49 см.

Таблица 32 - Сравнительный анализ оценки протяженности стриктуры уретры

Вид измерения	N	Mean	Std.dev	Min	Max	Mediana
Протяженность стриктуры по данным уретрографии	109	6,21	2,37	3	12,	6
Протяженность спонгиоза по данным ОКТ	109	7,9	2,33	4,5	13,5	7,5
Интраоперационная визуальная протяженность стриктуры	109	5,41	2,29	2,5	11	5

5.1 Послеоперационные осложнения

Ранние послеоперационные осложнения отмечались у 2 (5,4%) пациента в основной группе, в то время как в группе сравнения данное явление наблюдалось у 12 (16,7%) пациентов.

В основной группе наблюдались 1 случай гематомы в области послеоперационной раны, а также 1 случай затека контрастного вещества в парауретральные ткани уретры. В группе сравнения гематомы возникли в 3 случаях, в 3 случаях наблюдался гнойный уретрит, в 1 случае отмечался орхоэпидидимит, а в 5 случаях - затек контрастного вещества в парауретральные ткани уретры.

При наличии гематом в зоне послеоперационной раны никаких специальных вмешательств не осуществляли. В каждом случае гематома рассосалась самостоятельно.

В обеих группах устранение затека контрастного вещества в парауретральных тканях осуществлялось путем пролонгации уретрального катетера на дополнительный срок в одну неделю.

В группе сравнения на 5-7-й день после операции, в 3 случаях, развился гнойный уретрит. Во время осмотра пациенты жаловались на боль в промежности и в уретре, боль внизу живота, интенсивные частые позывы к мочеиспусканию, гнойные выделения из уретры, лихорадку, озноб. Следует отметить, что у всех троих пациентов дренирование мочевого пузыря осуществлялось посредством постоянного уретрального катетера. После проведенного клинико-лабораторного обследования пациентам был установлен надлобковый мочеотводящий дренаж (цистостома), назначена антибактериальная эмпирическая терапия (антибиотики из группы карбапенемов). Гнойно-воспалительный процесс успешно купировался.

На 6-й день в группе сравнения у 1 пациента развился острый орхоэпидидимит. При осмотре пациент жаловался на боль в мошонке, увеличение размера мошонки, покраснение кожи мошонки. Проведено клинико-лабораторное обследование. Деструктивные изменения со стороны органов мошонки

отсутствовали. После комплексного обследования у пациента был удален уретральный катетер. Установлен цистостомический дренаж, далее в соответствии с клиническими рекомендациями была назначена комплексная терапия, включающая антибактериальные препараты, патогенетическую и симптоматическую терапию. Инфекционно-воспалительный процесс был успешно купирован.

Важно подчеркнуть, что в ходе нашего исследования мы наблюдали значительное снижение частоты инфекционных осложнений в послеоперационном периоде в основной группе, где не было зарегистрировано ни одного случая. В то время как в группе сравнения было зафиксировано 4 случая, что составляет 5,6%.

В обеих группах пациентов поздних послеоперационных осложнений, таких как недержание мочи, уретрокожные свищи и дивертикулы уретры, не наблюдалось.

При анализе клинических данных после операции, было установлено, что наибольшее количество осложнений связано с затеком контрастного вещества в парауретральные ткани уретры, гематомами в области послеоперационной раны, гнойным уретритом и острым орхоэпидидимитом.

Клинический случай 1

Пациент К., 38 лет, лечился стационарно с 21.05.2021 по 26.05.2021 с диагнозом: протяженная стриктура бульбарного отдела уретры. Жалобы при поступлении: затрудненное мочеиспускание (слабая струя), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. Из анамнеза: в 2012г получил велосипедную травму, в 2016г проведена внутренняя оптическая уретротомия с последующим неоднократным бужированием. Пациент госпитализирован в Клинику БГМУ в плановом порядке для оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Результаты обследования: опорожненный объем мочи – 280 мл, максимальная скорость мочеиспускания – 5,4 мл/с, средняя скорость мочеиспускания – 3,4 мл/с, индекс простаты по IPSS – 26 баллов, индекс качества

жизни по МИЭФ-5 – 20 баллов, QoL – 5 баллов. Объем остаточной мочи по данным УЗИ – 170 мл. Ретроградная уретрография выявила стриктуру бульбарного отдела уретры длиной 30 мм, суживающую просвет до 1,5 мм (Рисунок 79).



Рисунок 79 - Ретроградная уретрография пациента К.

Обследование ОКТ выявило стриктуру бульбарной уретры длиной 45 мм (Рисунок 80).

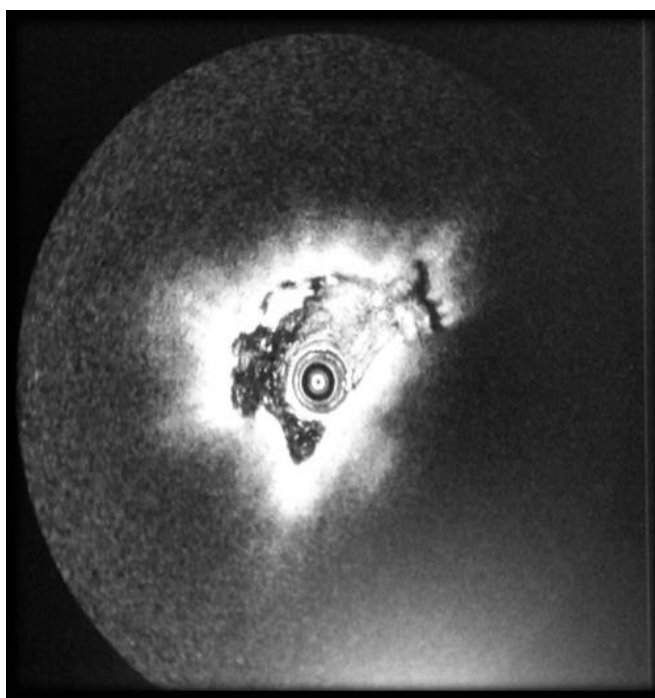


Рисунок 80 - Оптическая когерентная томография пациента К.

Выполнена аугментационная уретропластика с применением оральной слизистой (по Barbagli).

Пациент находится на операционном столе в литотомической позиции. После обработки операционного поля произведен срединный разрез промежности длиной 8 см. Вскрыта фасция Коллиса, обнажена луковично-губчатая мышца, рассечена по средней линии. Уретра выделена по окружности, взята на держалки, ротирована на 180° . В уретру введен уретральный катетер до участка начала стриктуры, последняя вскрыта продольно по дорсальной поверхности до участка с нормальным просветом. Для профилактики потери просвета уретры в последнюю введена гидрофильная струна. Далее проведен контроль просвета уретры в проксимальном и дистальном отделах с помощью буца №27 Ch. Протяженность стриктуры составила 30 мм.

Произведен забор слизистой щеки слева, длиной 55 мм. Гемостаз, тампонирующее салфеткой, смоченной раствором 3% перекиси водорода. Далее узловатыми швами графт фиксирован к белочной оболочке кавернозных тел.

Края графта и уретры ушиты узловатыми швами в два ряда (полиглекапрон 25 (монокрил 4,0, колющая игла 1/2 окружности, длина 17 мм)). Выполнена

проверка герметичности, установлен силиконовый уретральный катетер № 14 Ch. Затем было произведено ушивание бульбоспонгиозной мышцы и послойное ушивание раны. Объем кровопотери составил приблизительно 80 мл. Необходимости в установке дренажной системы не возникло.

В раннем послеоперационном периоде у пациента был зафиксирован случай орхоэпидидимита. Проведенная антибактериальная терапия продемонстрировала значительный клинический эффект, проявившийся в уменьшении выраженности воспалительных проявлений и улучшении общего состояния пациента.

Пациент выписан из стационара на пятые сутки после хирургического вмешательства. На 14-й день послеоперационного периода была выполнена перикатетерная уретрография, при которой не обнаружено признаков затеков контрастного вещества в окружающих тканях уретры (Рисунок 81).



Рисунок 81 - Пациент К. Перикатетерная уретрография на 14-е сутки после операции.

После удаления уретрального катетера урофлоуметрия показала: объем мочеиспускания 275 мл, Q_{max} 25,7 мл/с, остаточный объем мочи 18 мл. Пациент

проходил контрольные обследования через 6, 12 и 24 месяца после операции. На каждом обследовании заполнялись опросники IPSS, QoL и МИЭФ-5, и проводилась урофлоуметрия. Через 6 месяцев: Qmax 21,5 мл/с, остаточный объем мочи 15 мл, IPSS 10 баллов, МИЭФ-5 20 баллов, QoL 2 балла.

Двенадцатый месяц наблюдения показал следующие показатели: Qmax снизился до 20,2 мл/сек, остаточный объем мочи уменьшился до 10 мл. Шкала IPSS показала значительное улучшение, составив 5 баллов. Оценка по МИЭФ-5 возросла до 22 баллов, в то время как QoL улучшилась до 1 балла.

На этапе контроля через 24 месяца результаты остались стабильными: Qmax вновь составил 20,2 мл/сек, остаточный объем мочи остался на уровне 10 мл. Шкала IPSS показала дальнейшее улучшение с результатом в 4 балла, а значения МИЭФ-5 сохранились на уровне 22 баллов. QoL также осталась на уровне 1 балла.

Клинический случай 2

Пациент И., 65 лет, лечился в стационаре с 28.03.2021 по 02.04.2021 по поводу рецидива протяженной стриктуры бульбоуретрального отдела. При поступлении отмечалось наличие цистостомы и невозможность самостоятельного мочеиспускания. Из анамнеза: в 2018 и 2019 годах по поводу стриктуры бульбозной уретры была проведена БОУТ, проводились неоднократные бужирования. В октябре 2020 года была выполнена цистостомия по поводу острой задержки мочи. Пациент госпитализирован в Клинику БГМУ в плановом порядке для оперативного лечения стриктуры бульбозного отдела уретры. Длина стриктуры 50 мм, просвет уретры сужен до 2 мм (данные ретроградной уретрографии). Предварительная оценка QoL - 5 баллов, МИЭФ-5 - 14 баллов (Рисунок 82).



Рисунок 82 - Ретроградная уретрография пациента И.

Обследование с помощью ОКТ выявило стриктуру бульбарного отдела уретры длиной 65 мм (Рисунок 83).



Рисунок 83 - Оптическая когерентная томография пациента И.

Выполнена аугментационная уретропластика с применением оральной слизистой (по Kodama) и введением СВФ.

Первым этапом выполняли тумесцентную липосакцию. После двухкратного центрифугирования и механической обработки из 70 мл жировой ткани получили 5 мл СВФ.

В литотомическое положение после обработки операционного поля произведен срединный разрез промежности длиной 8см. Вскрыта фасция Коллиса, обнажена луковично-губчатая мышца, рассечена по средней линии. Уретра выделена по окружности, взята на держалки, ротирована на 180°. В уретру введен уретральный катетер до участка начала стриктуры, последняя вскрыта продольно по дорсальной поверхности до участка с нормальным просветом. Для профилактики потери просвета уретры в последнюю введена гидрофильная струна. Далее проведен контроль просвета уретры в проксимальном и дистальном отделах с помощью бу́жа №27 Ch. Протяженность стриктуры составила 60мм. Выявлен участок критического сужения. В этой зоне произведено иссечение рубцового участка в пределах слизистой с наложением непрерывного шва (Рисунок 84).

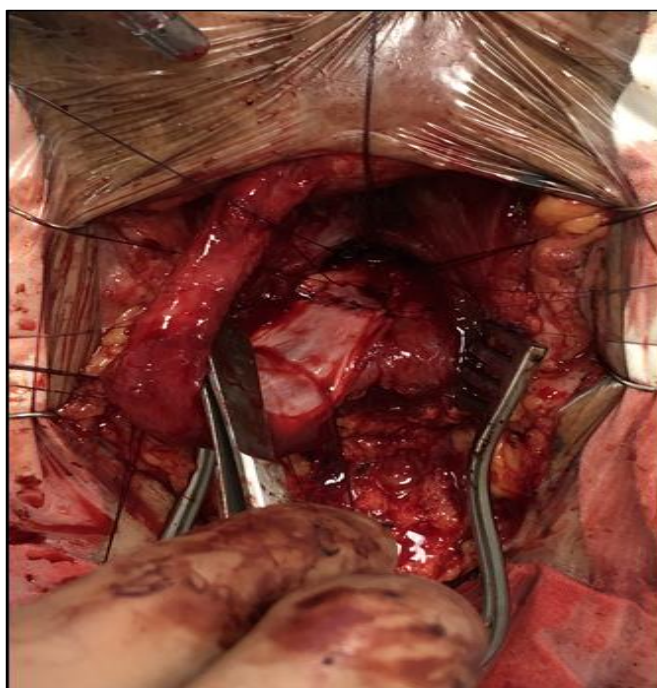
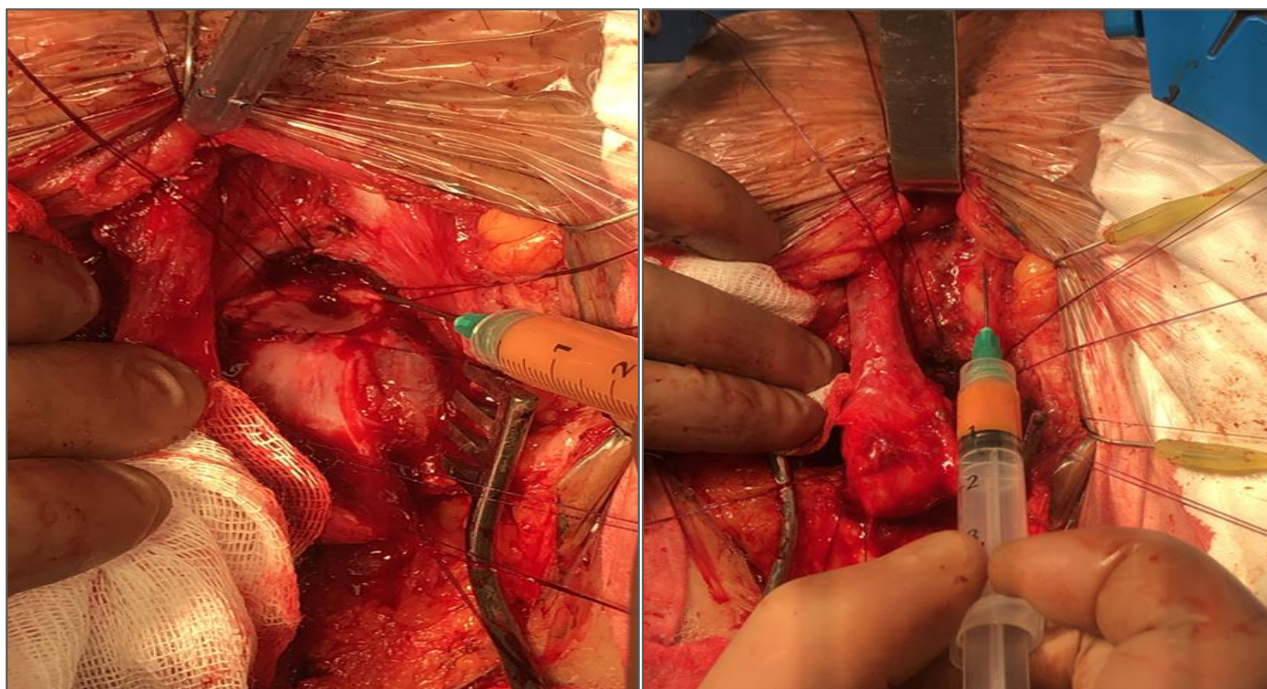


Рисунок 84 - Анастомоз краев уретральной площадки.

Произведен забор слизистой щеки слева, длиной 50 мм. Гемостаз, тампонирующее салфеткой, смоченной раствором 3% перекиси водорода.

В спонгиозную ткань уретротомного доступа, под белочную оболочку кавернозных тел, введена СВФ в объеме 4,2 мл (Рисунок 85).



А

Б

Рисунок 85 - Введение стромально-васкулярной фракции в спонгиозную ткань уретротомного доступа (А) и под белочную оболочку кавернозных тел (Б).

Далее графт фиксирован узловатыми швами, под графт введена СВФ в объеме 0,8 мл. Края графта и уретры ушиты узловатыми швами в два ряда (полиглекапрон 25 (монокрил 4,0, колющая игла 1/2 окружности, длина 17мм)). Выполнена проверка герметичности, установлен силиконовый катетер №14 Ch. Проведено ушивание бульбоспонгиозной мышцы и послойное ушивание раны. Оценка кровопотери составила приблизительно 100 мл. В связи с наличием медицинских показаний был установлен страховой дренаж.

Пациент выписан из стационара на четвертые сутки после хирургического вмешательства. Уретральный катетер удален на 7-е сутки после операции. На 21-е сутки после операции по результатам проведенной микционной уретрографии

затеков контраста не обнаружено (Рисунок 86). После микционной уретрографии была проведена тренировка мочевого пузыря в течение 6 дней (пережатие цистостомы по 3-4 часа 3-4 раза в день), и на 28-й день цистостомический дренаж был удалён.



Рисунок 86 - Пациент И. Микционная уретрография на 21-е сутки после операции.

Пациент проходил контрольные обследования с интервалами в 6, 12 и 24 месяца после хирургического лечения. На каждом из указанных этапов пациент заполнял стандартизированные опросники: IPSS, QoL и МИЭФ-5. В дополнение к этому урофлоуметрия проводилась при каждом визите пациента с целью комплексной оценки объема и скорости мочеиспускания.

На этапе 6 месяцев после операции $Q_{\max}$ составила 22,4 мл/сек, остаточный объем мочи - 10 мл. Шкала IPSS составила 9 баллов. По шкале МИЭФ-5 получено 14 баллов, а QoL оценено в 2 балла.

На 12-м месяце наблюдения $Q_{\max}$ снизился до 19,6 мл/сек, а остаточный объем мочи составил 8 мл. Шкала IPSS показала значительное улучшение,

составив 5 баллов. Оценка по МИЭФ-5 возросла до 15 баллов, в то время как QoL улучшилась до 1 балла.

На этапе контроля через 24 месяца результаты остались стабильными: Qmax вновь составил 19,6 мл/сек, остаточный объем мочи остался на уровне 8 мл. Шкала IPSS показала дальнейшее улучшение с результатом в 4 балла, а значения МИЭФ-5 сохранились на уровне 15 баллов. QoL также осталась на уровне 1 балла.

5.2 Обсуждение результатов

На сегодняшний день клеточные технологии активно используются в медицине и продолжают оставаться актуальными. Эти технологии базируются на применении живых клеток для терапии и восстановления поврежденных тканей и органов, что создает новые возможности для инновационных методов в медицине. В настоящее время жировая ткань вызывает большой интерес у ученых и медицинских профессионалов из-за её потенциальной способности служить источником клеток для тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Известно, что СВФ, полученная из аутологичной жировой ткани, продемонстрировала обнадеживающие результаты в различных клинических областях. Биологический потенциал жировой ткани может быть использован для восстановления поврежденных тканей, особенно в случаях, когда процессы регенерации нарушены [36].

СВФ представляет собой разнообразную клеточную популяцию, в которую входят преадипоциты, МСК, перициты, Т-регуляторные клетки, клетки-предшественники, эндотелиальные клетки и макрофаги. В 1 мл СВФ, полученного механическим способом из аутологичной жировой ткани, содержится $0,94 \times 10^6$ (97,55%) жизнеспособных клеток [23]. СВФ является активным участником воспалительных и иммунных процессов за счет регуляции экспрессии разнообразных цитокинов, что обуславливает ее иммуномодулирующий эффект. Кроме того, способствует образование новых

кровеносных сосудов за счет неоангиогенеза, а также ускоряет регенерацию и дифференциацию клеток, что приводит к их активной пролиферации [37]. На сегодняшний день нет исследований, посвященных применению СВФ в лечении протяженных стриктур уретры с целью улучшения результатов оперативного лечения и ОКТ для диагностики стриктур уретры.

В нашей работе эффективность аугментационных уретропластик в основной группе, где использовались оральная слизистая и СВФ, составила 94,6%. В группе сравнения без введения СВФ эффективность лечения составила 86,1%.

Положительное влияние СВФ на воспалительные и иммунные процессы, ангиогенез, регенерацию и дифференциацию клеток способствует снижению послеоперационных осложнений, которые также могут способствовать возникновению рецидива заболевания.

В основной группе наблюдалось значительное снижение частоты послеоперационных осложнений. Инфекционные осложнения (гнойный уретрит и орхоэпидидимит) в этой группе отсутствовали. В группе сравнения зафиксировано 4 случая инфекционных осложнений (5,6% от общего числа пациентов).

В результате проведенного анализа максимальной скорости мочеиспускания было установлено, что в основной группе ($p < 0,05$) статистически значимо улучшился данный показатель по сравнению с группой без применения СВФ на протяжении 24 месяцев наблюдения.

Двухлетнее наблюдение показало статистически значимое улучшение показателей IPSS и QoL в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Анализ эректильной функции не выявил статистически значимых различий между группами как до, так и после операции ($p > 0,05$). Это говорит о том, что эректильная функция осталась неизменной в обеих группах в течение всего периода исследования.

При сравнительной оценке результатов ОКТ, ретроградной уретрографии и интраоперационных данных о протяженности стриктуры уретры было установлено, что ОКТ является наиболее достоверным методом при диагностике

спонгиоза и, как результат – достоверной оценки протяженности стриктуры уретры.

Применение стромально-васкулярной фракции в лечении протяженных стриктур уретры демонстрирует большую эффективность, что подтверждается меньшей частотой рецидивов. Этот эффект связан с активизацией процессов восстановления и образования новых сосудов, что, скорее всего, способствует более быстрому заживлению тканей.

Вышеупомянутые факты подтверждают возможности СВФ в лечении пациентов с протяженными стриктурами уретры и достоверность ОКТ как диагностического метода при стриктурной болезни уретры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день лечение пациентов со стриктурой уретры является одной из самых сложных задач в реконструктивной урологии. Несмотря на значительные научные достижения в данной сфере, ряд исследований указывает на недостаточные знания урологов о хирургии стриктуры уретры и на то, что часто пациентам с этим диагнозом предлагается неадекватное лечение. В настоящее время существуют современные хирургические методы, которые могут успешно лечить большинство случаев стриктуры уретры. Однако, вопрос выбора оптимального метода лечения может быть сложным из-за разнообразия доступных техник и индивидуальных особенностей каждого пациента.

Нами, с целью улучшения результатов хирургического лечения пациентов с протяженными стриктурами уретры, предложен способ аугментационной уретропластики с применением оральной слизи и введением СВФ, а в качестве диагностического метода определения выраженности и протяженности спонгиоза предложена ОКТ.

В нашей работе мы исследовали влияние СВФ на результаты аугментационной уретропластики оральной слизи в эксперименте и клинической практике.

Эксперимент проводили на 30 самцах кроликов породы Шиншилла массой 2200–2500 г. На первом этапе эксперимента было проведено моделирование стриктур уретры. На втором этапе животных разделили на две группы: основную группу (n=12), которой была выполнена аугментационная уретропластика с использованием оральной слизи и введением СВФ, и группу сравнения (n=12), которой была проведена аугментационная уретропластика с использованием оральной слизи.

Для проведения гистоморфологической оценки животных выводили из эксперимента на 7, 14, 30 и 60-й дни.

Исследование гистологических образцов продемонстрировало, что на 7-й день эксперимента не выявлено существенных отличий между двумя группами. В обеих группах наблюдалась выраженная воспалительная реакция в зоне анастомоза, сопровождающаяся наличием геморрагических участков. В инфильтрате были обнаружены разнообразные клеточные типы, включая лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги.

На 14-й день эксперимента были зафиксированы значительные изменения в тканевых структурах. В группе сравнения наблюдался выраженный воспалительный инфильтрат, который постепенно очищал область раны от острого воспаления и способствовал снижению отека органа. Инфильтрат демонстрировал тенденцию к распространению на окружающие ткани, что свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе. Эпителий слизистой уретры не обнаруживался. В основной группе, где применялся СВФ, также отмечалось присутствие воспалительного инфильтрата; однако его влияние на окружающие ткани было минимальным. Эпителий слизистой уретры в этой группе проявлял признаки реактивных изменений, зачастую демонстрируя выраженное облучение до однослойного состояния клеток, что может свидетельствовать о наличии реактивных процессов. Подслизистая основа характеризовалась разнообразием соединительных тканей, обилием кровеносных сосудов и разрозненными мышечными волокнами.

На 30-й день эксперимента было зафиксировано снижение воспалительных процессов, за исключением отдельных участков, особенно в группе, где не применялся СВФ. В группе сравнения в зоне анастомоза наблюдались атрофированные элементы сосудистых каналов и частичная атрофия слизистой уретры с образованием рубцовой ткани. В группе с применением СВФ сохранялся эпителий парауретральных желез, также отмечалось сравнительное увеличение количества сосудов.

На 60-й день эксперимента в группе сравнения было зафиксировано разрастание фиброзной ткани, сопровождающееся частичной атрофией клеточных элементов в губчатом теле. В основной группе наблюдалось восстановление

эпителия слизистой уретры с меньшей степенью фиброза и увеличение количества сосудов.

На 60-й день эксперимента при окраске по методу Ван-Гизону фиброзный слой значительно отличался, а микроскопическое изображение показывало, что замещение повреждения происходит преимущественно за счёт рыхлой соединительной ткани. В группе без применения СВФ наблюдались интенсивно окрашенные плотноупакованные коллагеновые волокна, в то время как в другой группе рубец выглядел рыхлым, менее интенсивно окрашенным с наличием сосудов.

По результатам экспериментального исследования можно сделать вывод о благоприятном воздействии СВФ в зоне анастомоза, что обусловлено неоангиогенезом, более ранним восстановлением уротелия и, прежде всего, образованием рыхлой эластической соединительной ткани, что имеет основное значение в патогенезе рецидива стриктуры уретры.

Таким образом, полученные обнадеживающие результаты экспериментального исследования на лабораторных животных позволяют экстраполировать результаты лечения в условиях клиники.

Для сравнительной оценки результатов лечения пациентов в клинической практике был проведён анализ данных о 109 мужчинах с протяжёнными стриктурами уретры, возраст которых варьировался от 18 до 70 лет (средний возраст составил $51,39 \pm 15,33$ года). Все пациенты проходили лечение в урологическом отделении Клиники Башкирского государственного медицинского университета.

Все пациенты были распределены на две группы: основная группа и группа сравнения. Пациентам из основной группы была выполнена аугментационная уретропластика с применением оральной слизистой и введением СВФ, полученной из аутологичной жировой ткани. Пациентам из группы сравнения проводилась аугментационная уретропластика с применением оральной слизистой.

Сравнительный анализ результатов хирургического лечения проводился с использованием различных методов анализа, включая как субъективные, так и объективные.

В ходе исследования было установлено, что показатели IPSS и QoL в основной группе пациентов через два года наблюдения достоверно превосходили аналогичные показатели в группе сравнения ($p < 0,05$). Однако при оценке эректильной функции с использованием опросника МИЭФ-5 статистически значимых различий между группами не было обнаружено ($p > 0,05$).

Объективная оценка показателей Qmax в основной группе пациентов продемонстрировала статистически значимое превосходство по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

В исследовании, сравнивающем эффективность аугментационной уретропластики с использованием оральной слизистой и применением СВФ (основная группа) по сравнению с группой без применения СВФ (группа сравнения), показатель успеха в основной группе составил 94,6%, что статистически значимо выше, чем 86,1% в группе сравнения. Частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде была значительно ниже в основной группе (5,6%) по сравнению с группой сравнения.

В обеих группах результаты оперативного вмешательства у пациентов с цистостомой были лучше, и у этих пациентов при проведении перикатетерной уретрографии затеков не было выявлено. Согласно нашим данным, в случаях протяженности стриктур более 5 см лучше прибегать к троакарной цистостомии.

Рецидив стриктуры уретры является одним из наиболее серьезных осложнений её хирургического лечения. Частота рецидивов в основной группе составила 5,4%, в то время как в группе сравнения этот показатель достиг 13,9%.

При сравнительном анализе протяженности стриктур уретры по данным ОКТ, ретроградной уретрографии и визуальному интраоперационному измерению установлено, что ОКТ является наиболее достоверным методом при диагностике протяженности стриктуры уретры.

Данное диссертационное исследование показало, что комбинированная терапия протяженных стриктур уретры, включающая оптимальный выбор хирургического метода, стимуляцию регенерации с помощью СВФ, полученной из аутологичной жировой ткани, и адекватное дренирование мочевого пузыря, в сочетании с ОКТ для оценки степени и протяженности спонгиоза, приводит к улучшению клинических результатов.

ВЫВОДЫ

1. В экспериментальных исследованиях установлено, что в группе без применения стромально-васкулярной фракции в зоне анастомоза отмечалась выраженная воспалительная активность с формированием лимфоплазматического инфильтрата, частичной атрофией эпителия слизистой уретры и разрастанием вторичного спонгиоза. В группе с применением стромально-васкулярной фракции, напротив, наблюдалась меньшая воспалительная активность в области оперативного вмешательства, очищение раны от острого воспаления, однако, при этом отмечалось усиление ангиогенеза с последующим формированием сосудистого русла и восстановлением эпителия слизистой уретры без признаков разрастания вторичного спонгиоза.

2. Частота ранних послеоперационных осложнений в группе с применением стромально-васкулярной фракции значительно ниже (5,4%) по сравнению с группой без применения стромально-васкулярной фракции (16,7%). Поздних послеоперационных осложнений в обеих группах не отмечалось.

3. Оптическая когерентная томография позволяет установить точные границы протяженности спонгиоза.

4. В клинической практике разработан метод аугментационной уретропластики оральной слизистой с использованием стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани.

5. Применение стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани, при аугментационных уретропластиках у пациентов с протяженными стриктурами уретры позволило увеличить процент эффективности лечения с 86,1% до 94,6%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения результатов аугментационной уретропластики, мы рекомендуем использовать стромально-вазкулярную фракцию, полученную из аутологичной жировой ткани.

2. Стромально-вазкулярную фракцию можно использовать при различных видах аугментационной и заместительной уретропластики.

3. Предлагаемый нами метод можно успешно применять в урологии из-за доступности, эффективности, отсутствия осложнений и побочных эффектов.

4. Для оценки протяженности стриктуры уретры, степени выраженности и протяженности спонгиоза, выбора способа уретропластики, мы рекомендуем использовать оптическую когерентную томографию в качестве дополнительного диагностического метода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- CD – кластер дифференцировки
- IPSS – международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы
- Qmax – максимальная скорость мочеиспускания
- QoL – индекс качества жизни
- TNF- α – фактор некроза опухоли альфа
- БОУТ – внутренняя оптическая уретротомия
- ГМК – гладкомышечные клетки
- ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки
- КТ – компьютерная томография
- МИЭФ-5 – международный индекс сексуальной функции
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСК – мезенхимальные стволовые клетки
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- СВФ – стромально-васкулярная фракция жировой ткани
- СКЖТ – стволовые клетки, полученные из жировой ткани
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- ФДЭ-5 – ингибитор фосфодиэстеразы типа 5
- ЭД – эректильная дисфункция
- ЭК – эндотелиальные клетки
- ЭКП – эндотелиальные клетки-предшественники
- ЭСК – эмбриональные стволовые клетки
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела при стриктурах бульбозной уретры. Систематический обзор литературы / М. И. Катибов, А. Б. Богданов, Е. И. Велиев, О. Б. Лоран // Урология. – 2024. - № 1. – С. 135-142.
2. Богданов, А. Б. Одноэтапная уретропластика при протяженных стриктурах передней уретры: лоскут или графт? / А. Б. Богданов, М. И. Катибов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 165-171.
3. Бутнару, Д. В. Место тканевой инженерии в хирургическом лечении структур уретры у мужчин : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.13 / Бутнару Денис Викторович. - Уфа, 2023. - 47 с.
4. Воробьев, В. А. Опыт использования программы ускоренного выздоровления при уретропластике / В. А. Воробьев, В. А. Белобородов, Ю. В. Шевченко // Медицинский вестник Башкортостана. - 2023. - Т. 18, № 1 (103). - С. 44-54.
5. Воробьев, В. А. Реконструктивная хирургия бульбо-мембранозного отдела уретры : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.23 / Воробьев Владимир Анатольевич. - Уфа, 2018. - 22 с.
6. Гвасалия, Б. Р. Послеоперационные осложнения реконструктивной уретропластики / Б. Р. Гвасалия, П. А. Щеплев, А. В. Гринев // Андрология и генитальная хирургия. - 2012. - Т. 13, № 1. - С. 62-69.
7. Заместительная уретропластика слизистой ротовой полости у пациента с протяженной стриктурой уретры / П. С. Кызласов, А. Г. Мартов, М. В. Забелин [и др.] // Урология. – 2018. - № 4. – С. 127–129.
8. Ирицян, М. М. Выбор метода лечения при рецидивных стриктурах уретры у мужчин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.23 / Ирицян Михаил Матевосович. - М., 2021 г. - 24 с.

9. Использование клеточных технологий в терапии урологических заболеваний / П. В. Глыбочко, Ю. В. Олефир, Ю. Г. Аляев [и др.] // Урология. – 2016. - № 3. – С. 85–91.
10. Катибов, М. И. Магнитно-резонансная томография в диагностике стриктуры уретры / М. И. Катибов, А. Б. Богданов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 106-115.
11. Качество жизни мужчин после различных операции по поводу стриктуры уретры / Д. Ю. Пушкарь, А. В. Живов, М. Р. Багаутдинов, М.-Р. М. Исмаилов // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – № 2. – С. 26–30.
12. Клинические особенности стриктур спонгиозного сегмента уретры, подлежащих многоэтапной уретропластике или постоянной уретростомии / В. П. Глухов, А. В. Ильяш, В. В. Митусов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 156-163.
13. Клинические рекомендации. Стриктура уретры (утв. Минздравом России 04.06.2021 г.) / М. И. Коган, С. В. Котов, А. В. Живов [и др.]. – М., 2020. – 36 с.
14. Коган, М. И. Комментарии к новым поправкам в рекомендации Американской урологической ассоциации по стриктурной болезни уретры / М. И. Коган // Вестник урологии. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 5-9.
15. Коган, М. И. Стриктуры уретры у мужчин: реконструктивно-восстановительная хирургия: иллюстрированное руководство / М. И. Коган. – М.: Практическая медицина, 2010. – 139 с.
16. Когерентная томография в диагностике протяженности спонгиофиброза при стриктурах уретры / В. Н. Павлов, А. А. Измайлов, А. Р. Фарганов [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. - 2017. - Т. 18, № 4. - С. 81-85.
17. Котов, С. В. Внутренняя оптическая уретротомия: эффективность и место в современной урологии / С. В. Котов, С. В. Беломытцев, Д. Н. Суренков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 2. – С. 112-117.

18. Котов, С. В. Современный подход к лечению склероатрофического лихена и его осложнений / С. В. Котов, Э. М. Алекберов, М. М. Ирицян // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 34-43.
19. Котов, С. В. Стриктуры уретры у мужчин. Выбор метода уретропластики / С. В. Котов. – М.: АБВ-пресс, 2018. – 180 с.
20. Котов, С. В. Ятрогенные стриктуры уретры у мужчин: распространенность и основные этиологические факторы / С. В. Котов, М. К. Семенов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. - № 3. – С. 152-157.
21. Красулин, В. В. Резекция уретры с концевым анастомозом в текущих условиях развития урологии / В. В. Красулин // Вестник урологии. – 2016. – № 2. – С. 29-39.
22. Медведев, В. Л. Буккальная уретропластика при коротких стриктурах бульбозного отдела уретры у пациентов молодого возраста / В. Л. Медведев, Г. Д. Дмитренко, Ю. Н. Медоев // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2019. - № 5. - С. 176-178.
23. Методы выделения стромально-васкулярной фракции жировой ткани. Литературный обзор / И. И. Еремин, В. С. Васильев, М. А. Гурба [и др.] // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 68–75.
24. Минимизация рисков сужения в зонах анастомозирования буккального графта с нативной уретрой при хирургии протяжённых стриктур спонгиозной уретры у мужчин методом dorsal inlay / В. В. Митусов, М. И. Коган, З. А. Мирзаев [и др.] // Вестник урологии. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 60–69.
25. Многоэтапные операции при стриктурах передней уретры: объективные параметры долгосрочной эффективности и оценки, производимые пациентами / В. П. Глухов, А. В. Ильяш, К. С. Васильев [и др.] // Вестник урологии. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 21-31.
26. Многоэтапные операции при стриктурах передней уретры: оценка непосредственных и долгосрочных хирургических результатов / М. И. Коган, В.

П. Глухов, А. В. Ильяш [и др.] // Урологические ведомости. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 277-286.

27. Многоэтапные операции при стриктурах передней уретры: оценка сексуальной функции / М. И. Коган, В. П. Глухов, А. В. Ильяш [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 96-101.

28. Мустафина, И. А. Оптическая когерентная томография и биомаркер пентраксин-3 в диагностике инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Мустафина Ирина Аликовна. – Уфа, 2018. – 129 с.

29. Новый подход к применению слизистой полости рта в реконструктивной хирургии уретры: микрографты / А. Н. Шибает, Ю. В. Павлова, В. В. Базает [и др.] // Вестник урологии. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 70-83.

30. Одномоментная комбинированная уретропластика при протяжённых стриктурах переднего отдела уретры туберкулёзного генеза / А. А. Волков, Н. В. Будник, О. Н. Зубань [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2022. – Т. 7, № 5-2. – С. 230-239.

31. Оптимизация выбора способа уретропластики при стриктурах передней уретры / А. Ю. Шестает, В. В. Протошак, Н. П. Кушниренко [и др.] // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 1S. – С. 127-128.

32. Орган-сохраняющая хирургия уретры: новая концепция анастомотической уретропластики при стриктурах бульбозного отдела / А. Б. Богданов, М. И. Катибов, Е. И. Велиев [и др.]. Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. - № 7 (145).

33. Оценка раневых осложнений после оперативного лечения стриктур уретры: влияние дефицита тестостерона / М.И. Коган, Б.Г. Амирбеков, Д.В. Сизякин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 2. – С. 94-98.

34. Патоморфологические аспекты стриктур уретры различной этиологии / С. В. Котов, А. П. Ракша, Р. И. Гуспанов [и др.]. Урология. – 2021. – № 2. – С. 5–13.

35. Применение бесклеточного матрикса донорской артерии для пластики стриктур заднего отдела уретры / В. А. Брумберг, Т. А. Астрелина, А. А. Кажера [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 19-25.
36. Регенеративные технологии при реконструктивных операциях на уретре: обзор литературы. Часть 1 / В. Н. Павлов, Р. А. Казихинуров, А. А. Казихинуров [и др.] // Урология. – 2023. – № 5. – doi: 10.18565/urology.2023.5.00-00.
37. Регенеративные технологии при реконструктивных операциях на уретре: обзор литературы. Часть 2 / В. Н. Павлов, Р. А. Казихинуров, А. А. Казихинуров [и др.] // Урология. – 2023. – № 6. – doi: 10.18565/urology.2023.6.00-00.
38. Результаты лечения и факторы риска рецидива ятрогенных стриктур уретры у мужчин / А. В. Живов, Р. Л. Тедеев, А. А. Кошмелев [и др.] // Урология. – 2019. – № 5. – С. 7-13.
39. Результаты хирургического лечения непротяжённых стриктур бульбозного отдела уретры / Н. А. Гончаров, А. А. Кузнецов, Е. А. Морозов, А. А. Киселева // Вестник урологии. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 32-38.
40. Сексуальная дисфункция и репродуктивные нарушения как осложнения реконструктивных вмешательств на уретре / Р. У. Маммаев, С. И. Гамидов, Т. В. Шатылко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 146-155.
41. Сложные стриктуры спонгиозной уретры с многоэтапным лечением: прогнозирование риска рецидива / М. И. Коган, В. П. Глухов, А. В. Ильяш [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 136-141.
42. Совершенствование методики операции Ventral Onlay при протяженных рецидивных стриктурах бульбозной уретры / А. А. Волков, Н. В. Будник, И. Д. Мустапаев [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2022. – № 2. – С. 37-45.

43. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с рецидивной стриктурой уретры с применением плазмы, обогащенной тромбоцитами / М. М. Ирицян, Р. И. Гуспанов, С. А. Пульбере [и др.] // Урология. – 2024. - № 2. – С. 24-28.
44. Стриктура уретры и способы ее коррекции / Р. А. Казихинуров, Б. И. Шамсов, А. А. Казихинуров [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 58–67.
45. Стриктура уретры как болезнь мочеиспускательного канала и перспективные методы реконструктивной хирургии уретры (тканевая инженерия, биоматериалы). Часть 1 / В. В. Ипатенков, Н. П. Наумов, П. А. Щеплев, Д. И. Наумова // Андрология и генитальная хирургия. - 2018. - Т. 19, № 1. - С. 12-21.
46. Тканевая инженерия мочевого пузыря с использованием бесклеточных матриц / П. В. Глыбочко, Ю. В. Олефир, Ю. Г. Аляев [и др.] // Урология. – 2017. - № 1. – С. 89–94.
47. Уретротомия тулиевым лазером и оптическая уретротомия при непротяженных стриктурах уретры / С. П. Данилов, Р. Б. Суханов, Е. А. Безруков [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 40–44.
48. Эндоскопическая оптическая когерентная томография: возможности и ограничения / Н. Д. Гладкова, Е. В. Загайнова, Н. М. Шахова, В. М. Геликонов // Медицинский альманах. – 2008. – № 2. – С. 24–29.
49. Эректильная функция у пациентов после пластики уретры / С. В. Котов, М. М. Ирицян, А. А. Клименко, А. А. Манцов // Вестник урологии. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 19-26.
50. Ятрогенные стриктуры уретры у мужчин / С. В. Котов, С. В. Беломытцев, Р. И. Гуспанов, М. М. Ирицян // 110 лет Российскому обществу урологов: материалы XVII Конгресса Российского общества урологов. – М., 2017. – С. 338–339.
51. Abdeen, B. M. Urethral strictures / B. M. Abdeen, A. M. Badreldin. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

52. Abrate, A. Lingual mucosal graft urethroplasty 12 years later: Systematic review and meta-analysis / A. Abrate, A. Gregori, A. Simonato // *Asian J. Urol.* – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 230-241.
53. Adipose-derived stromal cells from lipomas: isolation, characterisation and review of the literature / M. Tremp, N. Menzi, L. Tchang [et al.] // *Pathobiology.* – 2016. – Vol. 83, № 5. – P. 258-266.
54. Adipose-derived stromal vascular fraction cells: update on clinical utility and efficacy / S. Han, H. M. Sun, K. C. Hwang, S. W. Kim // *Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr.* – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 145-152.
55. An in vitro study of the effects of mechanical and enzymatic isolation of stromal vascular fraction on wound healing / L. G. Dai, N. C. Huang, L. Y. Kang [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 2022. – Vol. 88, № 1. – P. S13-S21.
56. Andia, I. Stromal vascular fraction technologies and clinical applications / I. Andia, N. Maffulli, N. Burgos-Alonso // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2019. – Vol. 19, № 12. – P. 1289-1305.
57. Angermeier, K. W. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: evaluation and follow-up / K. W. Angermeier, K. F. Rourke, D. Dubey [et al.] // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, № 3. – P. 8–17.
58. Anti-inflammatory effect of stromal vascular fraction cells in fat transplantation / M. Zhu, J. Xue, S. Lu [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 1435-1439.
59. Aronowitz, J. A. A method for isolation of stromal vascular fraction cells in a clinically relevant time frame / J. A. Aronowitz, R. A. Lockhart, C. S. Hakakian // *Methods Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 1773. – P. 11-19.
60. Aronowitz, J. A. Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue / J. A. Aronowitz, R. A. Lockhart, C. S. Hakakian // *Springerplus.* – 2015. – Vol. 4. – P. 713.
61. Balducci, L. Isolation, expansion, and immortalization of human adipose-derived mesenchymal stromal cells from biopsies and liposuction specimens / L. Balducci, G. Alessandri // *Methods Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 1416. – P. 259-274.

62. Bone marrow stem/progenitor cells attenuate the inflammatory milieu following substitution urethroplasty / J. S. Liu, M. I. Bury, N. J. Fuller [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 35638.
63. Brandes, S. B. Advanced male urethral and genital reconstructive surgery / S. B. Brandes, A. F. Morey. – 2-nd ed. – New York: Springer, 2014. – 751 p.
64. CD34+CD146+ adipose-derived stromal cells enhance engraftment of transplanted fat / M. R. Borrelli, R. A. Patel, C. Blackshear [et al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 1389-1400.
65. Comparison of markers and functional attributes of human adipose-derived stem cells and dedifferentiated adipocyte cells from subcutaneous fat of an obese diabetic donor / J. E. Watson, N. A. Patel, G. Carter [et al.] // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 219-228.
66. Cryopreservation of stromal vascular fraction cells reduces their counts but not their stem cell potency / I. Solodeev, M. Orgil, M. Bordeynik-Cohen [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* – 2019. – Vol. 7, № 7. – P. e2321.
67. Current management of penile fracture: an up-to-date systematic review / M. Falcone, G. Garaffa, F. Castiglione, D. J. Ralph // *Sex. Med. Rev.* – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 253–260.
68. Deep phenotyping the anterior urethral stricture: characterizing the relationship between inflammation, fibrosis, patient history, and disease pathophysiology / W. R. Gutierrez, Y. Luo, L. Dahmouh [et al.] // *J. Urol.* – 2024. – Vol. 212, № 1. – P. 153-164.
69. Delivery of human stromal vascular fraction cells on nanofibrillar scaffolds for treatment of peripheral arterial disease / C. Hu, T. S. Zaitseva, C. Alcazar [et al.] // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 689.
70. Development and validation of a fully GMP-compliant process for manufacturing stromal vascular fraction: A cost-effective alternative to automated methods / P. François, L. Giraudo, J. Veran [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 2158.

71. Distinct properties of adipose stem cell subpopulations determine fat depot-specific characteristics / H. Nahmgoong, Y. G. Jeon, E. S. Park [et al.] // *Cell Metab.* – 2022. – Vol. 34, № 3. – P. 458-472.e6.
72. Diversity of adult neural stem and progenitor cells in physiology and disease / Z. Finkel, F. Esteban, B. Rodriguez [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 2045.
73. Epidemiology of urethral strictures / A. Alwaal, S. D. Blaschko, J. W. McAninch, B. N. Breyer // *Transl. Androl. Urol.* – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 209-213.
74. Fu, Q. Tissue engineering and stem cell application of urethroplasty: from bench to bedside / Q. Fu, Y. L. Cao // *Urology.* – 2012. – Vol. 79, № 2. – P. 246-53.
75. Hampson, L. A. Male urethral strictures and their management / L. A. Hampson, J. W. McAninch, B. N. Breyer // *Nat. Rev. Urol.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 43-50.
76. Histopathological evaluation of urethroplasty with dorsal buccal mucosa: an experimental study in rabbits / F. S. Geovanne, A. C. Adriano, D. Rosana [et al.] // *Int. Braz. J. Urol.* – 2008. – Vol. 34, № 3. – P. 345-351.
77. Hsing-Wen, W. Clinical applications of optical coherence tomography in urology / W. Hsing-Wen, Ch. Yu // *Intravital.* – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. e28770.
78. Impact of preconditioning stem cells with all-trans retinoic acid signaling pathway on cisplatin-induced nephrotoxicity by down-regulation of TGF β 1, IL-6, and caspase-3 and up-regulation of HIF1 α and VEGF / M. Khedr, N. Barakat, I. Mohey El-Deen, F. Zahran // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2022. – Vol. 29, № 2. – P. 831-839.
79. Irwin, G. M. Erectile dysfunction / G. M. Irwin // *Prim. Care.* – 2019. – Vol. 46, № 2. – P. 249-255.
80. Kanematsu, A. Regenerative medicine for urological tissues: Updated review 2018 / A. Kanematsu // *Int. J. Urol.* – 2018. – Vol. 25, № 9. – P. 788-791.
81. Kulkarni, S. Advances in urethroplasty / S. Kulkarni, P. M. Joshi, S. Bhadranavar // *Med. J. Armed Forces India.* – 2023. – Vol. 79, № 1. – P. 6-12.
82. Kurtzman, J. T. One-stage buccal mucosal graft urethroplasty for lichen sclerosus-related urethral stricture disease: a systematic review and pooled proportional

meta-analysis / J. T. Kurtzman, R. Blum, S. B. Brandes // *J. Urol.* – 2021. – Vol. 206, № 4. – P. 840-853.

83. Liaw, A. Incidence of urethral stricture in patients with adult acquired buried penis / A. Liaw, L. Rickborn, C. McClung // *Adv. Urol.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 7056173.

84. Lineage depletion of stromal vascular fractions isolated from human adipose tissue: a novel approach towards cell enrichment technology / S. Indumathi, R. Mishra, R. Harikrishnan [et al.] // *Cytotechnology.* – 2014. – Vol. 66, № 2. – P. 219-228.

85. Long-term outcomes of urethral catheterisation injuries: a prospective multi-institutional study / N. F. Davis, N. R. Bhatt, E. MacCraith [et al.] // *World J. Urol.* – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 473–480.

86. Maciejewski, C. Imaging of urethral stricture disease / C. Maciejewski, K. Rourke // *Transl. Androl. Urol.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 2–9.

87. McAninch, J. W. Sonourethrography in the evaluation of urethral strictures: a preliminary report / J. W. McAninch, F. C. Laing, R. B. Jeffrey // *J. Urol.* – 1988. – Vol. 139, № 2. – P. 294–297.

88. McCallum, R. W. Method of dynamic retrograde and voiding cystourethrography in urethral stricture / R. W. McCallum, C. J. Devine // *AUA update Series.* – 1991. – Vol. 10, № 12. – P.199.

89. McNicholas, D. P. Urethroplasty- a single centre single surgeon experience / D. P. McNicholas, A. Taylor, A. D. Baird // *Ir. J. Med. Sci.* – 2024. – Vol. 193, № 6. – P. 3059-3064.

90. Mechanical and enzymatic procedures to isolate the stromal vascular fraction from adipose tissue: preliminary results / L. Senesi, F. De Francesco, L. Farinelli [et al.] // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 88.

91. Mechanical micronization of lipoaspirates for the treatment of hypertrophic scars / W. Jing, L. Yunjun, X. Jing [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2019. – Vol. 10. – P. 42.

92. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair / X. Fu, G. Liu, A. Halim [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 8. – P. 784.
93. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine / Y. Han, X. Li, Y. Zhang [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 8. – P. 886.
94. Mildmay-White, A. Cell surface markers on adipose-derived stem cells: A systematic review / A. Mildmay-White, W. Khan // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. 484-492.
95. Mobley, D. F. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction / D. F. Mobley, M. Khera, N. Baum // *Postgrad. Med. J.* – 2017. – Vol. 93, № 1105. – P. 679-685.
96. Mundy, A. R. Urethral strictures / A. R. Mundy, D. E. Andrich // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 107, № 1. – P. 6-26.
97. Nazim, S. M. Stem cells in urology / S. M. Nazim, S. Ahmad // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2023. – Vol. 73, № 2. – P. S69-S74.
98. New approaches in the study of the pathogenesis of urethral pain syndrome / O. Streltsova, A. Kuyarov, M. Shuaib Abdul Malik Molvi [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 860.
99. One-sided dorsal onlay urethroplasty with penile invagination (Kulkarni Urethroplasty) for complex anterior urethral strictures: a single-center experience / K. Takekawa, A. Horiguchi, M. Shinchu [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2025. - doi: 10.1111/iju.70048.
100. Optical coherence tomography / D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin [et al.] // *Science*. – 1991. – № 254 (5035). – P. 1178–1181.
101. Overexpressed miR-486 in bone marrow mesenchymal stem cells represses urethral fibrosis and targets Col13a1 in urethral stricture rats / Y. Xu, L. Huang, Z. Qiu [et al.] // *J. Cell Commun. Signal.* – 2024. – Vol. 18, № 2. – P. e12028.
102. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes / R. C. Barratt, J. Bernard, A. R. Mundy, T. J. Greenwell // *Transl. Androl. Urol.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. S29–62.

103. Peyronie's disease: pharmacological treatments and limitations / E. V. Li, R. Esterquest, M. N. Pham [et al.] // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 14, № 6. – P. 703-713.
104. Prävascularisierung eines in-vitro-mundschleimhautäquivalents zur regeneration der urethra / M. Heller, E. Frerick-Ochs, R. Stein [et al.] // *Urologe A.* – 2015. – Bd. 54, № 8. – S. 1105-7.
105. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis / P. Bankhead, M. B. Loughrey, J. A. Fernández [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 16878.
106. Rautiainen, S. Angiogenic effects and crosstalk of adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells and their extracellular vesicles with endothelial cells / S. Rautiainen, T. Laaksonen, R. Koivuniemi // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 19. – P. 10890.
107. Ravindranathan, D. Inflammatory markers in cancer immunotherapy / D. Ravindranathan, V. A. Master, M. A. Bilen // *Biology (Basel).* – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 325.
108. Reconstruction of rabbit urethral epithelium with skin keratinocytes / O. S. Rogovaya, A. K. Fayzulin, A. V. Vasiliev [et al.] // *Acta Naturae.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 70-7.
109. Regenerative and engineered options for urethroplasty / F. Pederzoli, G. Joice, A. Salonia [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2019. – Vol. 16, № 8. – P. 453-464.
110. Regenerative cells for facial surgery: biofilling and biocontouring / S. R. Cohen, S. Hewett, L. Ross [et al.] // *Aesthet. Surg. J.* – 2017. – Vol. 37, № 3. – P. S16-S32.
111. Saad, S. Tissue engineering: recent advances and review of clinical outcome for urethral strictures / S. Saad, N. I. Osman, C. R. Chapple // *Curr. Opin. Urol.* – 2021. – Vol. 31, № 5. – P. 498-503.
112. Santucci, R. A. Male urethral stricture disease / R. A. Santucci, G. F. Joyce, M. Wise // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177, № 5. – P. 1667-1674.

113. Seppälä, T. P. Chronic pressure ulcer treatment using a combination of stromal vascular fraction and split-thickness skin grafting / T. P. Seppälä, S. Kauhanen // *Dermatol. Surg.* – 2022. – Vol. 48, № 6. – P. 691-693.
114. Sharma, G. Buccal mucosa or penile skin for substitution urethroplasty: A systematic review and meta-analysis / G. Sharma, S. Sharma, K. Parmar // *Indian J. Urol.* – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 81-88.
115. Sharma, K. L. The etiology of Peyronie's disease: pathogenesis and genetic contributions / K. L. Sharma, M. Alom, L. Trost // *Sex. Med. Rev.* – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 314-323.
116. Shift toward mechanical isolation of adipose-derived stromal vascular fraction: review of upcoming techniques / A. Condé-Green, V. S. Kotamarti, L. S. Sherman [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* – 2016. – Vol. 4, № 9. – P. e1017.
117. Smith, T. G. Current management of urethral stricture disease / T. G. Smith // *Indian J. Urol.* – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 27-33.
118. Standardization and characterization of adipose-derived stromal vascular fraction from New Zealand white rabbits for bone tissue engineering / Sh. Khan, M. P. Abhijit, K. Rohit [et al.] // *Vet. World.* – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 508-514.
119. Stromal vascular fraction and mesenchymal stem cells from human adipose tissue: A comparison of immune modulation and angiogenic potential / T. D. X. Tran, V. Q. Pham, N. N. Tran [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2022. – doi: 10.1007/5584_2022_708.
120. Stromal vascular fraction transplantation as an alternative therapy for ischemic heart failure: anti-inflammatory role / G. U. Premaratne, L. P. Ma, M. Fujita [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 6. – P. 43.
121. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action / J. Guo, A. Nguyen, D. A. Banyard [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2016. – Vol. 69, № 2. – P. 180-188.
122. Sturtzel, C. Endothelial cells / C. Sturtzel // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – № 1003. – P. 71-91.

123. The fractionation of adipose tissue procedure to obtain stromal vascular fractions for regenerative purposes / J. A. van Dongen, H. P. Stevens, M. Parvizi [et al.] // *Wound Repair. Regen.* – 2016. – Vol. 24, № 6. – P. 994-1003.

124. The impact of post-urethroplasty erectile dysfunction on the quality of life and treatment satisfaction / A. Kałużny, J. Krukowski, M. Frankiewicz, M. Matuszewski // *Cent. European J. Urol.* – 2021. – Vol. 74. – P. 116-120.

125. The role of autophagy in skin fibroblasts, keratinocytes, melanocytes, and epidermal stem cells / D. Jeong, N. P. Qomaladewi, J. Lee [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2020. – Vol. 140, № 9. – P. 1691-1697.

126. The use of stromal vascular fraction in the treatment of male sexual dysfunction: A review of preclinical and clinical studies / N. M. Haney, A. Gabrielson, T. P. Kohn, W. J. G. Hellstrom // *Sex. Med. Rev.* – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 313-320.

127. Therapeutic efficacy of adipose-derived stromal vascular fraction cells is associated with CD34 positivity in acute-on-chronic liver failure / C. M. Ho, Y. H. Chen, S. L. Ho [et al.] // *Cytotherapy.* – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 561-565.

128. Three new experimental models of anterior urethral stricture in rabbits / Y. Hai-Jun, W. Zi-Wei, W. Xiang [et al.] // *Transl. Androl. Urol.* – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 761-772.

129. Trauma and Reconstructive Urology Working Party of the European Association of Urology (EAU) Young Academic Urologists (YAU). Intratunical injection of autologous adipose stromal vascular fraction reduces collagen III expression in a rat model of chronic penile fibrosis / L. Hakim, S. Fiorenzo, P. Hedlund [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 281-288.

130. Trauma, Reconstructive Urology Working Party of the European Association of Urology (EAU) Young Academic Urologists (YAU). Stem-cell regenerative medicine as applied to the penis / E. Pozzi, A. Muneer, P. Sangster [et al.] // *Curr. Opin. Urol.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 443-449.

131. Treatment of stress urinary incontinence with muscle stem cells and stem cell components: chances, challenges and future prospects / F. A. Schmid, J. K. Williams, T. M. Kessler [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 3981.

132. Treatment of strictures of the male anterior urethra: Bulbar urethra / M. Fourel, F. X. Madec, G. Karsenty [et al.] // *Fr. J. Urol.* – 2024. – Vol. 34, № 11. – P. 102714.
133. Trends in urethral stricture disease etiology and urethroplasty technique from a multi-institutional surgical outcomes research group / K. J. Cotter, A. E. Hahn, B. B. Voelzke [et al.] // *Urology.* – 2019. – Vol. 130. – P. 167–174.
134. Tubularized urethral replacement using tissue-engineered peritoneum-like tissue in a rabbit model / G. L. Gu, S. J. Xia, J. Zhang [et al.] // *Urol. Int.* – 2012. – Vol. 89, № 3. – P. 358-64.
135. Ultrasound imaging of male urethral stricture disease: a narrative review of the available evidence, focusing on selected prospective studies / M. Frankiewicz, M. W. Vetterlein, K. Markiet [et al.] // *World J. Urol.* – 2024. – Vol. 42, № 1. – P. 32.
136. Urethral reconstruction using mesothelial cell-seeded autogenous granulation tissue tube: an experimental study in male rabbits / S. Jiang, Z. Xu, Y. Zhao [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1850256.
137. Urethral strictures - General aspects: Definition, anatomy of the urethra and its clinical application in stenosis, epidemiology, etiology, and principles of urethral reconstruction / F. X. Madec, F. Marcelli, P. Neuville [et al.] // *Fr. J. Urol.* – 2024. – Vol. 34, № 11. – P. 102720.
138. Urethral strictures post-hypospadias repair in adults / F. X. Madec, S. Weis, B. Boillot [et al.] // *Fr. J. Urol.* – 2024. – Vol. 34, № 11. – P. 102715.
139. Urine-derived stem cells: applications in regenerative and predictive medicine / G. Bento, A. K. Shafigullina, A. A. Rizvanov [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 573.
140. Urothelial or oral mucosa cells for tissue-engineered urethroplasty: A critical revision of the clinical outcome / G. Barbagli, A. Heidenreich, V. Zugor [et al.] // *Asian J. Urol.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 18-23.
141. Urothelial progenitors in development and repair / A. R. Jackson, S. T. Narla, C. M. Bates, B. Becknell // *Pediatr. Nephrol.* – 2022. – Vol. 37, № 8. – P. 1721-1731.

142. van Dongen, J. A. Isolation of stromal vascular fraction by fractionation of adipose tissue / J. A. van Dongen, M. C. Harmsen, H. P. Stevens // *Methods Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 1993. – P. 91-103.

143. Viewing stromal vascular fraction de novo vessel formation and association with host microvasculature using the rat mesentery culture model / N. A. Hodges, A. O. Lampejo, H. Shang [et al.] // *Microcirculation.* – 2022. – Vol. 29, № 6-7. – P. e12758.

144. Wiafe, B. Stem cell therapy: current applications and potential for urology / B. Wiafe, P. D. Metcalfe, A. B. Adesida // *Curr. Urol. Rep.* – 2015. – Vol. 16, № 11. – P. 77.

145. Ziegelmann, M. J. Peyronie's disease: Contemporary evaluation and management / M. J. Ziegelmann, P. Bajic, L. A. Levine // *Int. J. Urol.* – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 504-516.