

На правах рукописи

Трояков Владислав Маратович

**ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННОЙ ТРУПНОЙ АРТЕРИИ
В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.13. – Урология и андрология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Барнаул – 2023

Работа выполнена в ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»

Научный руководитель:

Кызласов Павел Сергеевич – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии и андрологии лечебного факультета, заведующий

Гамидов Сафаил Исраил оглы – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение андрологии и урологии института репродуктивной медицины, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.001.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на сайте: www.asmu.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Дударева Юлия Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Репродуктивное здоровье – одно из стратегических направлений деятельности системы здравоохранения, направленное на решение не только клинических, но и социально-экономических, а также демографических задач. Нарушения репродуктивного здоровья связаны, чаще всего с копулятивной дисфункцией. У мужчин это состояние разделяют на две основные разновидности: 1) неспособность к оплодотворению; 2) неспособность к совершению полового акта (эректильная дисфункция (ЭД)). Различные аспекты ЭД изучены достаточно хорошо и всесторонне. Вместе с тем, проблематика лечения именно органической ЭД остается актуальной в силу сохраняющихся проблем с уровнем осложнений, частотой рецидивов, сложностей с сохранением положительных функциональных результатов в долгосрочной перспективе. Совершенствованию способов лечения ЭД, возникшей вследствие сосудистых и нейрогенных нарушений, посвящен значительный объем научных исследований. На этом фоне явный недостаток внимания уделяется проблематике реконструктивной хирургии полового члена в случаях наличия механического препятствия для совершения полового акта [Гамидов С.И. с соавт., 2019; Гервальд В.Я. с соавт., 2017; Касенова Б.Ж. с соавт., 2020; Лопаткин Н.А. с соавт., 2013; Chung P.H. et al, 2020; Krakhotkin D.V. et al, 2020; Kuja-Halkola R. et al, 2021; Milenkovic U. et al, 2021; Yin G.N. et al, 2021].

Причины возникновения таких препятствий различны, ими могут быть врожденные пороки развития мочеполовой системы, травматические повреждения, фибропластическая индурация полового члена (болезнь Пейрони), кавернозный фиброз. Указанные состояния различаются по этиологии, патогенезу, клиническим аспектам, однако объединяющим фактором является необходимость выполнения реконструктивных хирургических вмешательств на половом члене для их устранения. При этом, для реконструктивных вмешательств на половом члене при врожденных пороках развития, травматических повреждениях применяются принципы и методики хирургического лечения болезни Пейрони. Отметим, что по эпидемиологическим показателям именно фибропластическая индурация полового члена является лидирующей причиной органической ЭД, обусловленной механическим препятствием для совершения полового акта [Глыбочко П.В. с соавт., 2014; Калинина С.Н. с соавт., 2018; Кривобок А.Г. с соавт., 2017; Colombo F. et al, 2021; Garcia-Gomez B. et al, 2018; Ferretti L. et al, 2021; Segal R.L. et al, 2015].

Пластика дефекта белочной оболочки необходима при выполнении реконструктивных хирургических вмешательств для лечения болезни Пейрони (БП), врожденных пороков развития (включая девиацию), травматических повреждений полового члена. Пластика осуществляется с применением трансплантата. Проводятся алло-, ксено-, гетеро- аутоотрансплантации. В клинической практике применяются: синтетические материалы, ауто- и алломатериалы.

Синтетические материалы применяются ограниченно из-за высоких рисков контракции, фиброза, развития аллергии, воспаления, реакций отторжения. По данным систематизирующих публикаций, отсутствует достаточно надежный синтетический материал, не повышающий риски послеоперационных осложнений и рецидивов, стойкой ЭД [Повелица Э.А. с соавт., 2019; Ширин Г.В. с соавт., 2021; Hatzichristodoulou G. et al, 2020; Sokolakis I. et al, 2021].

Аутоматериалы успешно применяются в урологии в силу отличной антигенности и активной инфильтрации кровеносными сосудами. Однако, в лечении именно БП их эффективность недостаточна. Их применение ассоциируют с увеличением длительности и технологической сложности вмешательства, значительным повышением рисков нарушений регенерации, инфекционных осложнений, снижения чувствительности, отека и лимфедемы, контракция развивается у 40-45% прооперированных лиц [Гамидов С.И. с соавт., 2019; Deebel N.A. et al, 2020; Fernández-Pascual E. et al, 2019; Morrison S.D. et al, 2016; Sokolakis I. et al, 2021].

Аллотрансплантаты представляют значимую альтернативу при лечении БП. Вместе с тем, для всех этих материалов отмечается достаточно высокий уровень послеоперационных осложнений (свыше 30,0%), рецидивов и контракций (до 44,0%) [Даренков С.П. с соавт., 2017; Haney N.M. et al, 2021; Hatzichristodoulou G. et al, 2020; Sayedahmed K. et al, 2017].

Степень разработанности темы исследования

Проблема оптимального выбора материала имплантата (алло-, ауто-, гетеро-, синтетического) остается нерешенной. В ходе проведения нескольких систематических обзоров так и не удалось сопоставить клинические исходы, частоту сокращений имплантатов, удельный вес послеоперационной ЭД и выявить ее предикторы. Полученные результаты полностью гетерогенны, никаких убедительных доказательств преимуществ или явных недостатков того или иного материала не выявлено [Лопаткин Н.А. с соавт., 2013; Москалева Ю.С. с соавт., 2015; Повелица Э.А. с соавт., 2019; Ширин Г.В. с соавт., 2021; Deebel N.A. et al, 2020; Fernández-Pascual E. et al, 2019; Morrison S.D. et al, 2016].

Перспективным решением стало создание материалов на основе тканевых и клеточных технологий. В настоящее время развитие идет по пути создания децеллюляризованной коллагеновой матрицы. Однако, сейчас синтетические и недермальные ацеллюлярные матриксы не рекомендованы. Ацеллюлярный дермальный матрикс имеет удовлетворительные характеристики, подтвержденные в экспериментах, но не клинически [Гамидов С.И. с соавт., 2019; Глыбочко П.В. с соавт., 2014; Kayigil O. et al, 2019; Hatzichristodoulou G. et al, 2020; Ragheb A. et al, 2020; Sayedahmed K. et al, 2017; Sokolakis I. et al, 2021].

На наш взгляд, материал, потенциально максимально приближающийся к характеристикам «идеального трансплантата» – это ацеллюлярный матрикс, созданный на основе артериального аллографта с применением клеточно-тканевых технологий. Однако, это утверждение требует научного подтверждения. Таким образом, несмотря

на наличие значительного количества научных исследований общепринятый подход или критерии выбора конкретного, максимально биологически приемлемого материала так и не появились. Существующие материалы не позволяют решить проблему инфекционных и аллергических осложнений, также не решена проблема обеспечения нужного количества аллотрансплантатов для поддержания бесперебойных производственных процессов в урологической клинике. Необходимо совершенствование методик и технологий использования децеллюляризированного матрикса для аллотрансплантации при закрытии дефектов белочной оболочки полового члена.

Цель исследования

Разработать в эксперименте метод замещения дефекта белочной оболочки полового члена с применением децеллюляризированной трупной артерии.

Задачи исследования

1. На основе биомодели разработать новый способ замещения дефекта белочной оболочки полового члена с применением децеллюляризированной трупной артерии.
2. Провести сравнительный анализ влияния имплантированного графта из децеллюляризированной трупной артерии на уровень С-реактивного белка в сыворотке крови (как маркера системного ответа) в группах биомоделей.
3. Оценить результаты морфологических изменений децеллюляризированной трупной артерии после замещения дефекта белочной оболочки у лабораторных животных.
4. Провести сравнение результатов замещения дефекта белочной оболочки полового члена децеллюляризированной трупной артерией и нативной трупной артерией в группах животных-биомоделей.
5. Провести сравнение влияния различных способов криоконсервации на сохранность трупной артерии *in vitro*.

Научная новизна исследования

1. Впервые изучено влияние имплантированного графта из децеллюляризированной трупной артерии на уровень С-реактивного белка крови (как маркера системного ответа).
2. Разработан способ замещения дефекта белочной оболочки полового члена с применением децеллюляризированной трупной артерии.
3. Впервые на биомоделях улучшенных конвенциональных экспериментальных животных изучены морфологические изменения децеллюляризированной трупной артерии после замещения дефекта белочной оболочки.
4. Впервые проведено сравнение влияния различных способов криоконсервации на сохранность трупной артерии *in vitro*.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. В исследовании экспериментальным путем проведено сравнение разных видов сосудистых матриксов для пластики дефекта белочной оболочки полового члена. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной применимости децеллюляризированной трупной артерии человека в качестве материала для аллотрансплантации.
2. Установлено, что применение децеллюляризированной трупной артерии человека снижает риски послеоперационных воспалительных и тромботических осложнений.
3. Экспериментально установлено, что криоконсервация аллогенного сосудистого матрикса достоверно снижает сохранность коллагена I типа в биоматериале, ухудшает его биомеханические показатели (снижает значение модуля Юнга и предельного напряжения). Применение в качестве консервантов глицерина и пропандиола приводит к некрозам, появлению пикнотических ядер и разволокнению соединительнотканного матрикса.
4. Экспериментально доказано, что криоконсервация однократным замораживанием в 5% декстране 30000-40000, 7,5% альбумине человека и 10% растворе DMSO с последующим хранением при температуре -80 °C оказывает минимальное повреждающее влияние на морфологию и биомеханические свойства аллогенного сосудистого матрикса.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с современными принципами доказательной медицины. Методология исследования определена после анализа и систематизации данных отечественной и зарубежной литературы, применимости и эффективности различных биоматериалов для закрытия дефектов, возникающих в процессе хирургического лечения этого состояния. Объектом исследования стал процесс аллотрансплантации при пластике дефекта белочной оболочки полового члена, в том числе – в процессе хирургического лечения болезни Пейрони. Основой предмета исследования явилось изучение свойств, биологической адаптируемости, клинической применимости аллогенного сосудистого матрикса в качестве материала для закрытия дефекта белочной оболочки полового члена. Диссертационное исследование имело экспериментальный дизайн.

Положения, выносимые на защиту

1. Децеллюляризированный сосудистый матрикс оптимален в качестве материала для аллотрансплантации при замещении дефекта белочной оболочки полового члена, так как отличается лучшей биологической адаптируемостью и меньшими рисками инфекционно-воспалительных осложнений.
2. Выраженность воспалительных процессов, признаков тромбозов и фиброза при пластике дефекта белочной оболочки полового члена децеллюляризированным сосудистым матриксом достоверно ниже.

3. Щадящий метод криоконсервации, оказывающий минимальное повреждающее влияние на морфологию и биомеханические свойства децеллюляризованного матрикса, позволяет решить проблему централизованной подготовки и длительного хранения биоматериала.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна; ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; КрасГМУ им. Войно-Ясенецкого.

Личное участие автора

Автор выполнил разработку дизайна исследования, определил цель и задачи, перечень применяемых методов исследования. Лично выполнил хирургические вмешательства на экспериментальных животных (n=80). Принимал участие в морфологических, биомеханических исследованиях, осуществлял лабораторный мониторинг. Самостоятельно осуществлял накопление и анализ первичных данных, в том числе с применением методов статистического анализа, лично систематизировал результаты, сформулировал выводы и рекомендации.

Исследование выполнено на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертации подтверждается объемом выборок экспериментальных животных (n=120), применением современных методов лабораторных и морфологических исследований, адекватных методов статистического анализа.

Материалы и основные положения диссертации были доложены на: IX Конгрессе Урологов Сибири (г. Новосибирск 14-15 мая 2021 г.); Кузбасской Урологической Школе – 2022 (г. Кемерово 10-11 февраля 2022 г.); Енисейском урологическом форуме – 2022 (г. Абакан 26-27 августа 2022 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, объемом 2,8 печ. л., в том числе 5 представлены в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Получен патент Российской Федерации «Способ корпоропластики при болезни Пейрони» № 2640770, опубл. 11.01.2018.

Связь с планом научно-исследовательских работ института и отраслевыми программами

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах, состоит из вступления, аналитического обзора литературы, главы об использованных в работе материалах и методах научного исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы (всего 166 источников, в том числе 43 на русском языке и 123 на английском языке). Диссертация содержит 12 таблиц, 24 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Методологически исследование основывалось на принципах системного подхода:

- Оценка применимости децеллюляризированной трупной артерии человека в качестве материала для замещения дефекта белочной оболочки полового члена.
- Анализ результатов позволил разработать подходы к замещению дефекта белочной оболочки полового члена с применением децеллюляризированного трупной артерии.
- Оценка применимости децеллюляризированной трупной артерии человека в качестве материала для трансплантации изучена в ходе эксперимента на экспериментальных животных, общий ход которого представлен на диаграмме (Рисунок 1).

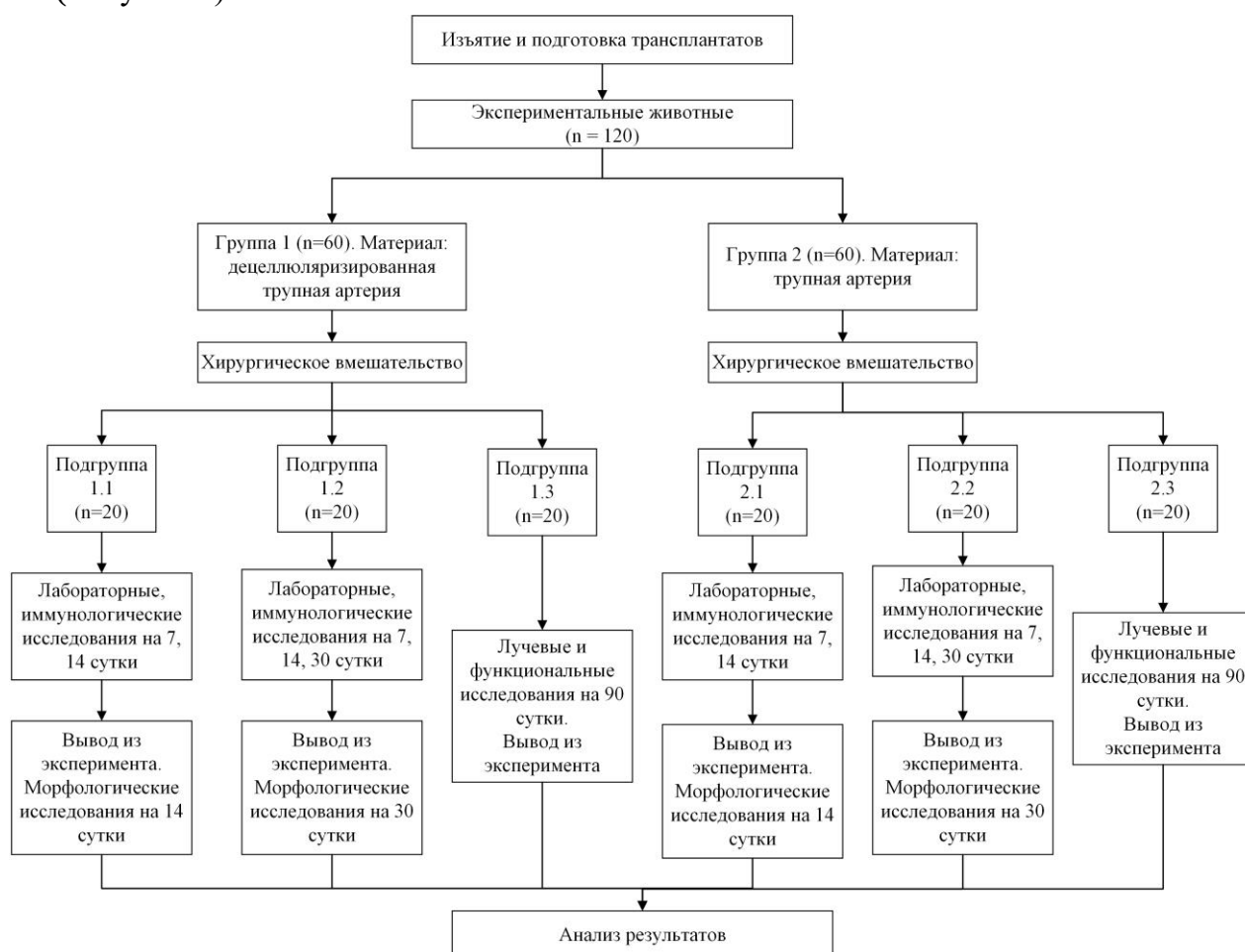


Рисунок 1 – Диаграмма хода эксперимента (первое направление исследований)

Эксперимент организован и выполнен в полном соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», а также в соответствии с международным документом в части этики – «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (принята 18.03.1986 в г. Страсбург, CETS № 123).

Проведение исследования одобрено локальным комитетом по биоэтике при ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна № 15/2 от 28.04.2014 г.

Хирургическое вмешательство

Предоперационная подготовка состояла в отсутствии доступа к пище в течение 24 часов до операции, при этом доступ к воде не ограничивался.

Анестезия и седация осуществлялись с применением комбинированного фармакологического препарата «Золетил 100» (S. Virbac, Франция), одобренного к применению в ветеринарной практике на территории Российской Федерации. Препарат использовали в соответствии с инструкцией по применению, вводили внутримышечно в наружную область бедра в дозе 2 мг/100 г веса экспериментального животного. Действие препарата состояло в анальгезии, мышечной релаксации, а также в анксиолитическом и седативном действии. Далее животное в положении на спине фиксировали к операционному столу для мелких лабораторных животных. В паховой области удаляли волосяной покров. Хирургическое вмешательство включало два этапа:

1. Формирование искусственного дефекта белочной оболочки полового члена.
2. Пластику дефекта трансплантатом.

На первом этапе, после стандартной обработки операционного поля осуществляли хирургический доступ к белочной оболочке в виде продольного разреза по дорзальной поверхности полового члена (длина разреза примерно 2,0 см). Формировали дефект белочной оболочки острым путем (размеры дефекта примерно 1,0 на 0,7 см).

На втором этапе дефект укрывали сосудистым матриксом. Трансплантат фиксировался узловыми швами по четырем углам раны, между белочной оболочкой и матриксом накладывали непрерывный шов; использовали синтетическую рассасывающуюся нить «Monosyn-6/0» (B.Braun, Германия). Рану полового члена ушивали послойно узловыми швами; использовали синтетическую рассасывающуюся нить «Polysorb-5/0») (Medtronic, Ирландия).

В послеоперационном периоде 24 часа животные не получали пищу, доступ к воде не ограничивался; далее осуществлялся перевод на стандартный пищевой режим. В установленные сроки животных выводили из эксперимента путем введения указанного выше препарата «Золетил 100» в летальной дозе 20 мг/100 г веса животного.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первое направление исследования

Результаты лабораторного мониторинга. В обеих группах экспериментальных животных в послеоперационном периоде фиксировалось увеличение содержания С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови (Таблица 1).

В группе 1 уровень СРБ не превысил референсного значения <3 мг/л, к 30-м суткам вернувшись к предоперационному уровню. В группе 2 на 7-е сутки средний уровень СРБ повысился до $3,86 \pm 0,43$ мг/л, превысив референсное значение. На 14-е сутки уровень снизился до $1,17 \pm 0,2$ мг/л, вернувшись в пределы референсного диапазона, но превышая исходные значения. На 30-е сутки – составил $0,73 \pm 0,16$ мг/л, превышая предоперационный уровень. Средние значения содержания СРБ достоверно различались между группами (значения t-критерия: для 7-х суток – $t_7 = -46,3$, для 14-х суток – $t_{14} = -26,0$, для 30-х суток – $t_{30} = -14,9$; в каждый изучаемый период различия были достоверны ($p < 0,0001$)).

Таблица 1 – Средние значения концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови экспериментальных животных (мг/л), $M \pm m$

Периоды наблюдения	Экспериментальные животные		Достоверность различий
	группа 1	группа 2	
До операции	$0,10 \pm 0,08$	$0,89 \pm 0,09$	$t_0 = -13,4, p < 0,12$
7-е сутки после операции	$0,33 \pm 0,03$	$3,86 \pm 0,43$	$t_7 = -46,3, p < 0,0001$
14-е сутки после операции $0,23 \pm 0,03$	$1,17 \pm 0,2$	$t_{14} = -26,0, p < 0,0001$	
30-е сутки после операции	$0,11 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,16$	$t_{30} = -14,9, p < 0,0001$

В группе 1 воспалительный ответ выражен минимально. Следовательно, риск послеоперационных осложнений (как инфекционных, так и связанных с изменениями проницаемости и адгезивных характеристик сосудистой стенки) низкий. В группе 2 отмечается повышение уровня С-реактивного белка выше референсного значения с постепенной нормализацией к 30-м суткам. Риск послеоперационных осложнений в этой группе оцениваем, как высокий.

Иммунологические исследования. Во всех изученных образцах отмечена экспрессия коллагена I, III, и IV типов (более выраженная для коллагена I типа). Значимых различий между группами и подгруппами нет. Фиксируется хорошая биоинтеграция обоих типов матрикса – как из децеллюляризированной, так и из нативной трупной артерии человека. В группе 1 отмечается тенденция к более высоким значениям площади иммуноокрашивания на фиксированных срезах. Это свидетельствует об относительно лучшей сохранности и более активных процессах биоинтеграции децеллюляризированной трупной артерии.

Изучена активность провоспалительных цитокинов (Таблица 2). Вне зависимости от применяемого биоматериала выраженность воспалительной реакции на 14-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства была примерно идентичной. Однако, на 30-е сутки применение нативной трупной артерии в качестве трансплантата при закрытии дефекта белочной оболочки полового члена ассоциируется с более длительной выраженной воспалительной реакцией, что подтверждается статистически достоверно более высокими уровнями фактора некроза опухоли – альфа, интерлейкина-1-бета и интерлейкина-6.

Таблица 2 – Динамика экспрессии провоспалительных цитокинов в группах экспериментальных животных, пг/мл

Группа исследования	Фактор некроза опухоли – альфа	Интерлейкин-1-бета	Интерлейкин-6
Группа 1 (базовый уровень)	0,7±0,4	47,3±5,3	2,1±0,3
Группа 2 (базовый уровень)	0,8±0,3	45,2±6,9	1,9±0,4
Подгруппа 1.1	5,9±1,7	79,2±6,5	65,3±4,1
Подгруппа 1.2	53,4±3,7	41,2±3,4 3,5±0,8	
Подгруппа 2.1	6,3±1,4	82,9±7,3 67,3±5,3	
Подгруппа 2.2	5,1±0,6	60,3±13,4	53,4±2,2

Пролонгация выраженного воспаления и каскад соответствующих реакций чреват рисками негативного иммунного ответа, то есть – отторжения трансплантата, а также – общими осложнениями в послеоперационном периоде. Динамика провоспалительных цитокинов свидетельствует, что применение децеллюляризированной трупной артерии в качестве трансплантата при закрытии дефекта белочной оболочки полового члена отличается менее интенсивной воспалительной реакцией в послеоперационном периоде, а значит – меньшими рисками. Различия в уровнях ФНО-альфа ($t=7,155$, $p<0,0001$), ИЛ-1-бета ($t=2,220$, $p=0,0325$ и ИЛ-6 ($t=13,473$, $p<0,0001$) в группах экспериментальных животных подтверждают лучшую биологическую совместимость децеллюляризированного биоматериала.

Лучевые и функциональные исследования. Эректильная функция у животных, перенесших экспериментальное хирургическое вмешательство, была изучена через 3 месяца посредством кавернозографии и кавернозометрии. У животных обеих групп сохранность эректильной функции можно охарактеризовать как хорошую. Существенных различий между подгруппами в значениях внутрикорпорального давления не зафиксировано. В установленный период наблюдения полноценная эрекция происходила у примерно одинакового количества экспериментальных животных, то есть зависимости от типа биоматериала, использованного для закрытия дефекта белочной оболочки, не отмечено. Несколько чаще в подгруппе 2.3, где в качестве имплантат использована нативная трупная артерия, фиксировалась перфорация как следствие нарушения структурной целостности тканей в области

хирургического вмешательства. Различия не достигают статистической значимости, можно лишь говорить о тенденции более выраженных процессов фиброза при использовании нативной трупной артерии для пластики дефекта белочной оболочки полового члена в контексте лечения болезни Пейрони.

Для объективизации и уточнения степени различий между подгруппами проведен расчет относительного риска развития нарушений эректильной функции. К таким нарушениям мы отнесли как девиацию полового члена, так и полное отсутствие эрекции (в том числе, сопровождающееся перфорацией в области имплантации биоматериала). Относительный риск развития отрицательного события (нарушения эректильной функции) составил 0,2857 (95% ДИ 0,0674; 1,2109), при уровне значимости $p=0,0891$. Из этого следует, что относительный риск развития эректильной дисфункции при использовании нативной трупной артерии в качестве трансплантата при закрытии дефекта белочной оболочки полового члена выше; однако, уровень значимости при этом недостаточный.

Таким образом, можно утверждать о наличии тенденции к более лучшим функциональным результатам – с точки зрения сохранности и качества эректильной функции – при использовании децеллюляризированной трупной артерии в качестве трансплантата при закрытии дефекта белочной оболочки полового члена.

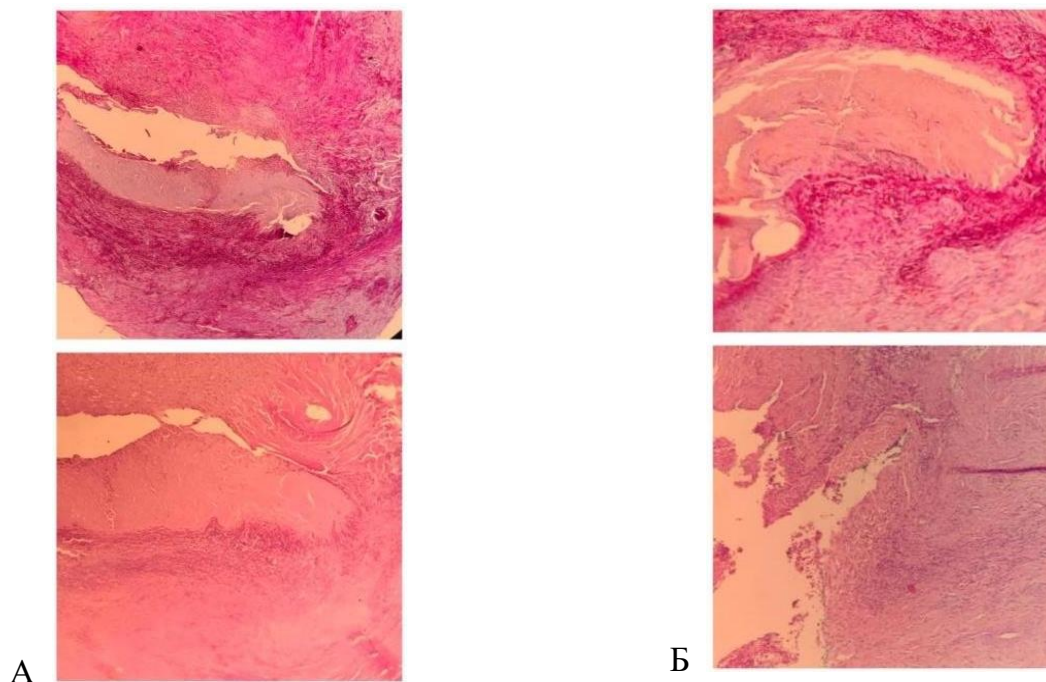
Результаты морфологических исследований. Гистологическое исследование микропрепаратов трансплантатов (децеллюляризированной трупной артерии человека и матрикса из трупной артерии человека) выполнено перед экспериментальной операцией, далее на 14-е и 30-е сутки после вмешательства.

Оптическая микроскопия. При окраске гематоксилином и эозином на микропрепаратах, подготовленных до хирургического вмешательства, не выявляется каких-либо значимых гистологических различий. При окраске по Маллори, по Вейгерту и по Гомори на микропрепаратах, подготовленных до хирургического вмешательства, отмечается лучшая сохранность структурных элементов нативного матрикса из трупной артерии человека, благодаря отсутствию предварительной обработки (за исключением криоконсервации).

На 14-е сутки у экспериментальных животных обеих подгрупп вокруг имплантированного материала выявлена воспалительная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью гранулоцитов. Примечательно, что морфологических отличий между группами в этот период не выявлено (независимо от применяемых методов окраски и гистохимических реакций). Однако, имело место явное различие в распространенности и выраженности воспалительной инфильтрации у экспериментальных животных разных групп (Рисунок 2).

На 30-е сутки отмечены явные различия реакций на материал трансплантата. В группе 1 (подгруппа 1.2) воспалительно-клеточная инфильтрация выражена незначительно, фиксировались единичные мононуклеарные клетки, тонкие прослойки коллагеновых волокон с равномерным распределением. В группе 2 (подгруппа 2.2) вокруг имплантированного матрикса из трупной артерии человека инфильтрация сохраняла выраженность, сохранялось наличие лейкоцитарного вала, визуализировались

отложения депозитов зрелого коллагена. Также различалась распространенность воспалительной инфильтрации. В подгруппе 1.2, на фоне применения в качестве трансплантата децеллюляризированной трупной артерии человека, выраженная воспалительная инфильтрация отсутствовала полностью (Рисунок 3).

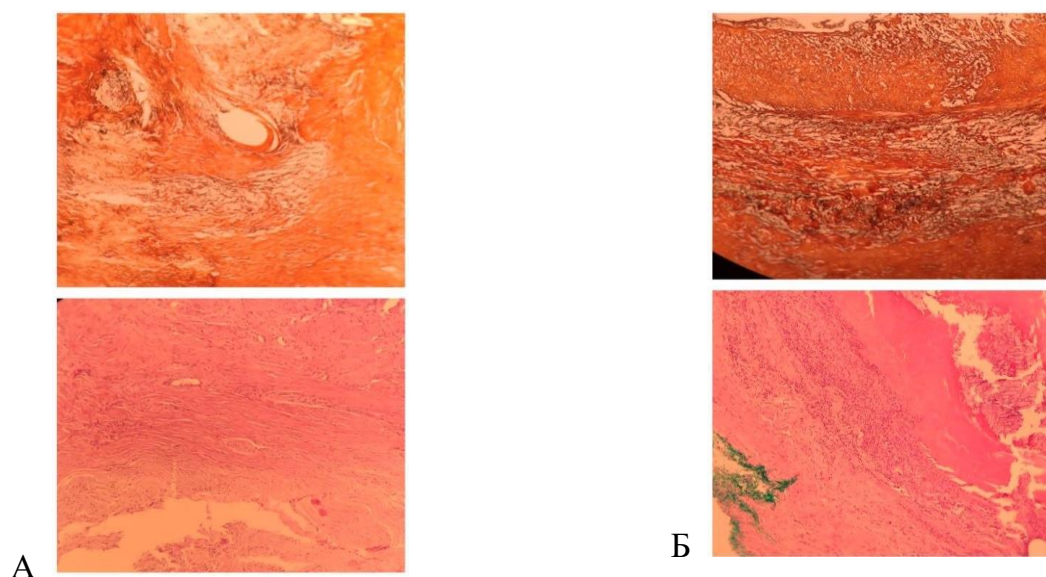


Окраска гематоксилином и эозином:

А – децеллюляризированная трупная артерия человека;

Б – матрикс из трупной артерии человека.

Рисунок 2 – Гистологическое исследование микропрепаратов трансплантатов, состояние на 14-е сутки после экспериментального вмешательства (×400)



Окраска гематоксилином и эозином: А – децеллюляризированная трупная артерия человека;

Б – матрикс из трупной артерии человека.

Рисунок 3 – Гистологическое исследование микропрепаратов трансплантатов, состояние на 30-е сутки после экспериментального вмешательства (×400)

Таким образом, на 14-е сутки в обеих подгруппах (1.1 и 2.1) явно преобладала выраженная реакция (Рисунок 4). В подгруппе 2.1 отсутствовали случаи слабой выраженности, имевшиеся в подгруппе 1.1. На 30-е сутки ситуация изменилась. В подгруппе 1.2 ситуации выраженной реакции исчезли, полностью преобладали случаи со слабой воспалительно-клеточной инфильтрацией. В подгруппе 2.2 сохранились случаи с выраженной инфильтрацией, а преобладала умеренная выраженность. Различия носили статистически достоверный характер: значение непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена составило $R=0,71$ ($p<0,05$).

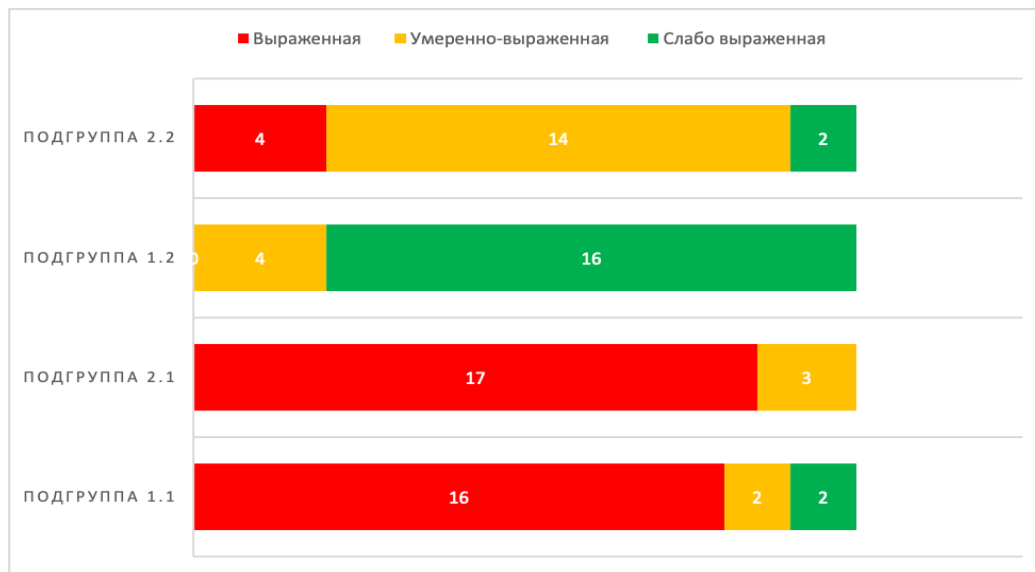
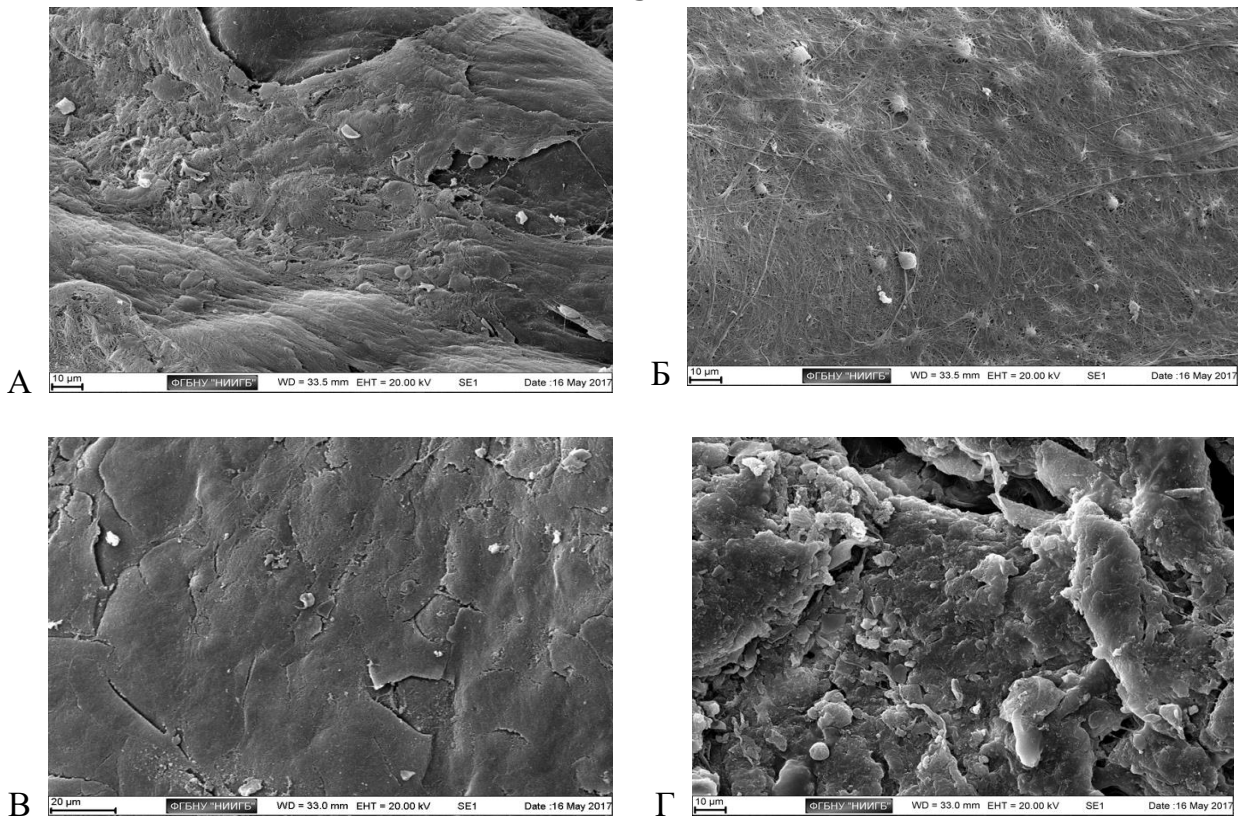


Рисунок 4 – Соотношение выраженности воспалительно-клеточной инфильтрации на 14-е и 30-е сутки после экспериментального вмешательства в группах исследования, абс. ($R=0,71$ $p<0,05$)

Электронная микроскопия. В группе 1 исходно в стенке артерии сохранена эндотелиальная выстилка, клетки, нити фибрина и элементы крови отсутствуют; люминальная поверхность сосуда сглажена. На поперечном срезе хорошо отмечается волокнистый сосудистый каркас с пористой структурой. После экспериментального вмешательства на 14-е и 30-е сутки отсутствуют признаки адгезии тромбоцитов, что является свидетельством низкого риска фибротической трансформации. В участках сшивания сосудистой стенки люминальная поверхность складчатая, фиксируются микроразрывы волокон. В группе 2 микрорельеф эндотелия отличается некоторыми, в целом незначительными выростами плазмолеммы клеток. Среди выростов наблюдаются отложения фибрина, а также адгезия форменных элементов крови. На 30-е сутки фиксируются признаки тотального фиброза. В данной группе наблюдается состояние, свидетельствующее о высоком риске тромботических осложнений из-за предрасположенности к стазу крови и сладж-феномену (Рисунок 5).



А – децеллюляризированная трупная артерия человека (14-е сутки);
 Б – матрикс из трупной артерии человека (14-е сутки); В – децеллюляризированная трупная артерия человека (30-е сутки); Г – матрикс из трупной артерии человека (30-е сутки).

Рисунок 5 – Микрофотограммы трансплантатов

Результаты электронной микроскопии подтверждают ранее сделанные выводы о более высоком риске осложнений при использовании замороженного матрикса, а также о лучшей биологической адаптируемости децеллюляризированной трупной артерии человека. Использование децеллюляризированной трупной артерии человека в качестве трансплантата при закрытии дефекта белочной оболочки полового члена сопровождается краткосрочной и низкоинтенсивной воспалительной реакцией после операции; отличается низким риском осложнений различного генеза, включая инфекционные и тромботические. Это подтверждается путем расчета стандартизированных показателей отношения шансов и относительного риска (Таблицы 3, 4). Использование децеллюляризированного сосудистого матрикса в краткосрочной перспективе (1-2 недели после вмешательства) не создает дополнительные риски, не отличается по уровню безопасности от конкурирующего биоматериала. Однако, в среднесрочной перспективе значительно снижает риск развития отрицательных событий, а вероятность положительного исхода многократно увеличивает.

Таблица 3 – Отношение шансов событий (исходов) в группах исследования

Период наблюдения	Отрицательное			Положительное		
	ОШ	95% ДИ	р	ОШ	95% ДИ	р
14 сутки	0,1805	0,0081; 4,0096	0,2792	5,5405	0,2494; 123,0857	0,2792
30 сутки	0,0278	0,0045; 0,1725	0,0001	36,0000	5,7973; 223,5513	0,0001

Таблица 4 – Относительный риск развития отрицательного события (исхода) в группах исследования

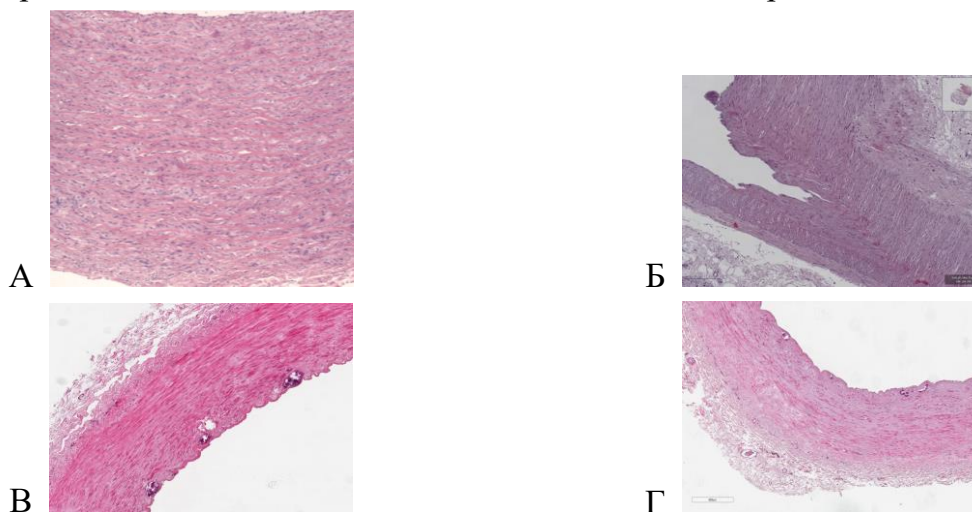
Период наблюдения	Отрицательное событие		
	ОР	95% ДИ	р
14 сутки	0,9000	0,7777; 1,0416	0,1575
30 сутки	0,2222	0,09138; 0,5404	0,0009

Таким образом, децеллюляризованная трупная артерия человека отличается исходной худшей сохранностью морфологических структур. Однако, при ее использовании в качестве трансплантата статистически достоверно фиксируется принципиально лучшая адаптация на гистологическом уровне и минимальная выраженность воспалительной реакции (подтверждаемая и лабораторно, и гистологически). В отличие от предварительно замороженной нативной артерии, децеллюляризованная трупная артерия человека имеет низкую иммуногенность, что подтверждается низкой выраженностью и динамикой послеоперационной воспалительной реакции. Применение децеллюляризованного материала обеспечивает минимизацию рисков инфекционных осложнений, патологических реакций из-за повреждения сосудистой стенки, а в отдаленном периоде – некробиоза, патологической кальцинации, иных дегенеративных процессов.

Второе направление исследования

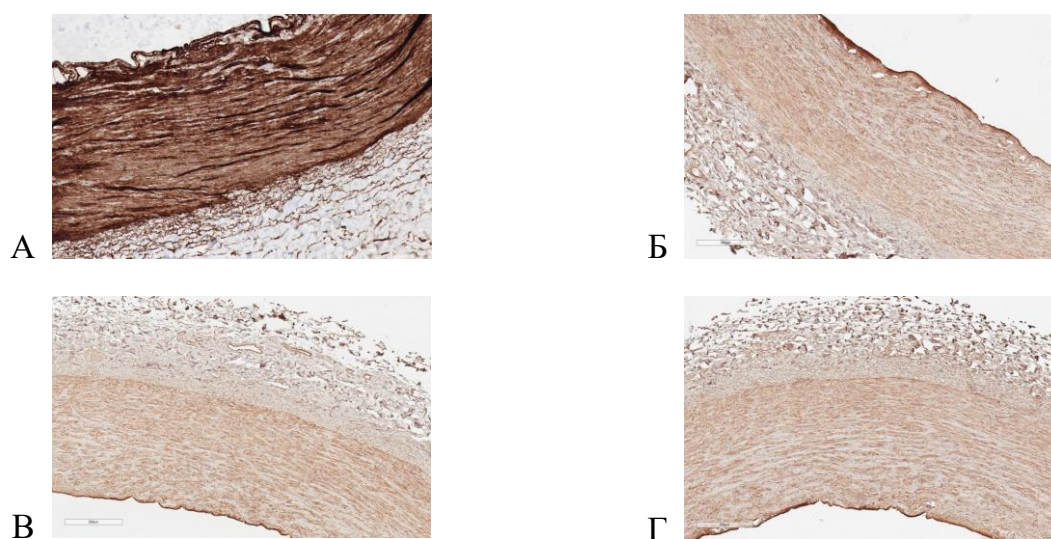
Морфологические исследования. В ходе оптической микроскопии в группе 2 не выявлено изменений морфологии сосудистой ткани по сравнению с контрольной группой 1. Вместе с тем, в группах 3 и 4 выявлены некроз интимы, пикнотические ядра, разволокнение соединительнотканного матрикса. Таким образом, криоконсервация с применением глицерина или пропандиола негативно сказывается на сохранности морфологической структуры биоматериала, что, в свою очередь, является причиной ухудшения биологической адаптации и потенциальных осложнений в послеоперационном периоде. Хромогенное иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к коллагену I типа позволило выявить умеренную интенсивность хромогенного окрашивания на коллаген I типа на фиксированных срезах консервированной сосудистой ткани. Явным образом определяется снижение интенсивности окрашивания препаратов в группах 2-4, по сравнению с нативной незамороженной сосудистой тканью (группа 1). Итак, криоконсервация, независимо от способа и используемых консервантов, снижает содержание коллагена I типа в биоматериале. Коллаген I типа представляет собой фактически основу соединительной ткани, обеспечивая ее прочность и эластичность. Снижение содержания данного вещества в биоматериале может негативно сказаться на его биомеханических свойствах (Рисунки 6, 7).

Таким образом, криоконсервация снижает сохранность в биоматериале коллагена I типа, при этом способ заморозки не оказывает существенного влияния. Принципиально иная картина наблюдается с точки зрения сохранности морфологической структуры. Криоконсервация с применением 5% декстрана 30000-40000, 7,5% альбумина человека и 10% DMSO (с последующим хранением при температуре -80°C) не приводит к существенным изменениям оболочек сосудов и ядер клеток. При использовании иных методов криоконсервации отмечается частичное разволокнение соединительной ткани, а также некрозы.



Окраска гематоксилином и эозином: А – нативная трупная артерия (40×);
Б – трупная артерия после заморозки в 5% декстране 30000-40000, 7,5% альбумине человека и 10% DMSO (20×); В – трупная артерия после заморозки в глицерине (20×);
Г – трупная артерия после заморозки в пропандиоле (10×).

Рисунок 6 – Гистологическое исследование микропрепаратов трупной артерии



А – нативная трупная артерия (100×); Б – трупная артерия после заморозки в 5% декстране 30000-40000, 7,5% альбумине человека и 10% DMSO (20×); В – трупная артерия после заморозки в глицерине (20×); Г – трупная артерия после заморозки в пропандиоле (10×).

Рисунок 7 – Иммуногистохимическое исследование микропрепаратов трупной артерии

Биомеханические исследования. Проведена оценка влияния криоконсервации на упруго-прочностные свойства биоматериала трупной артерии.

Результаты определения трех базовых параметров биомеханических свойств (модуля Юнга, предельного напряжения при разрыве и предельной деформации) для двух образцов из каждой группы представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты оценки упруго-прочностных свойств артерий пупочного канатика в группах исследования

Группы и препараты		Модуль Юнга, МПа	Предельное напряжение при разрыве, МПа	Предельная деформация, %
Группа 1	препарат № 1	7,0	1,5	52,6
	препарат № 2	6,8	1,1	41,1
Группа 2	препарат № 1	2,6	0,6	92,1
	препарат № 2	2,0	0,8	112,8
Группа 3	препарат № 1	1,4	0,6	118,0
	препарат № 2	3,2	0,8	55,0
Группа 4	препарат № 1	0,6	0,4	112,9
	препарат № 2	1,0	0,6	129,6

Полученные результаты свидетельствуют о том, что упруго-прочностные свойства биоматериала из группы 1 типичны для нативных сосудов, а биоматериала из групп 2, 3 и 4, в целом, сопоставимы с соответствующими параметрами нативных сосудов, хотя и уступают им. Среднее значение модуля Юнга (характеристики биоматериала сопротивляться растяжению, сжатию при упругой деформации) было максимальным в группе 1 (6,9 МПа), минимальным – в группе 4 (0,8 МПа).

Это означает, что биоматериал в группе 1 был наиболее устойчив к механическим воздействиям разных видов, будучи фактически идентичным нативным кровеносным сосудам. В группах 2 и 3 снижение значения модуля Юнга было менее выраженным, чем в группе 4, и составило 2,3 МПа в обеих ситуациях. В последних отмечается явное ухудшение способности артерии сопротивляться воздействиям в виде растяжения или сжатия при упругой деформации. Предельное напряжение (характеристика силы, которую надо приложить к биоматериалу для наступления нарушения его целостности или необратимой деформации) было аналогично максимальным в группе 1 (1,3 МПа), а минимальным – в группе 4 (0,5 МПа). И вновь значение данного параметра в группе 1 было наиболее близким к нативным кровеносным сосудам.

Снижение предельного напряжения фиксировалось после криоконсервации, независимо от ее вида. Однако, в группах 2 и 3 это снижение было не столь выражено, как в группе 4. Более того, оно было аналогичным по среднему значению в 0,7 МПа.

Среднее значение предельной деформации (процент изменения длины, при котором происходит разрушение биоматериала) было максимальным в группе 4 (121,25%), минимальным – в группе 1 (46,85%). Для данного параметра отмечается аналогичная картина, как и для иных биомеханических характеристик. Биоматериал группы 1 почти идентичен нативным сосудам. Средний уровень отклонений фиксируется в группах 2 и 3 (102,45% и 86,5% соответственно). Наихудшая ситуация – в группе 4.

Фактически, нами отмечено наибольшее снижение значений всех биомеханических параметров для биоматериала в группе 4. Это свидетельствует о крайне негативном влиянии пропандиола, как консерванта, на упруго-прочностные свойства артерий. Однако, сугубо арифметическое сравнение изменений значений биомеханических параметров позволяет выявить лишь тенденции. Для получения более значимых сведений необходим специальный статистический анализ.

Для выявления значимых различий между биомеханическими характеристиками биоматериалов из разных групп проведен однофакторный дисперсионный анализ (использован апостериорный тест Тьюки для множественных групповых сравнений, с учетом относительно небольшого количества наблюдений).

Посредством применения указанного метода статистического анализа выявлены следующие зависимости для средних значений биомеханических характеристик исследуемых групп биоматериалов.

Криоконсервация артерии, независимо от метода, достоверно уменьшает биомеханическую способность биоматериала сопротивляться растяжению, сжатию при упругой деформации (то есть снижает значения модуля Юнга). Соответствующие средние значения для артерии из группы 1 – 6,9 (6,8; 7,0), из группы 2 – 2,3 (2,0; 2,6), из группы 3 – 0,8 (0,6; 1,0), из группы 4 – 2,3 (1,4; 3,2). Значения статистического коэффициента для различий между группами 1 и 2, 1 и 3: $Q=9,4390$, $p=0,009$; между группами 1 и 4 – $Q=12,5169$, $p=0,0031$. По сравнению с контрольной группой 1 в группе 4 выявлено достоверное снижение предельного напряжения в точке разрыва: средние значения составили 1,3 (1,1; 1,5) и 0,5 (0,4; 0,6) соответственно ($Q=6,0474$, $p=0,0426$). Для иных способов консервации таких эффектов не выявлено. Таким образом, заморозка в пропандиоле достоверно снижала значение механического напряжения, необходимого для разрушения биоматериала (то есть снижала предел прочности). Относительно предельной деформации не выявлено статистически значимых различий между группами. Однако, можно утверждать наличие тенденции к почти трехкратному увеличению среднего значения этого параметра в группе 4. Эта тенденция служит еще одним подтверждением негативного влияния пропандиола, используемого в качестве криоконсерванта, на свойства биоматериала.

Установлено, что любой метод криоконсервации достоверно ($p<0,05$) приводит к ухудшению биомеханической способности сосудистого биоматериала сопротивляться растяжению, сжатию при упругой деформации. Более того, заморозка в пропандиоле дополнительно приводит к снижению предельного напряжения в точке разрыва.

Указанные изменения прямым образом связаны со снижением содержания в биоматериале коллагена I типа, которое наступает из-за криоконсервации любым методом. Это снижение также выявлено нами при морфологических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании совокупного анализа результатов морфологических и биомеханических исследований можно утверждать, что любая криоконсервация снижает сохранность коллагена I типа в биоматериале, а также ухудшает его биомеханическую способность сопротивляться растяжению, сжатию при упругой деформации. Применение в качестве консервантов глицерина и пропандиола приводит к некрозам и разволокнению соединительнотканного матрикса. На этом фоне однократное замораживание сосудистого алломатериала в 5% декстрани 30000-40000, 7,5% альбумине человека и 10% растворе DMSO оказывает наименьшее негативное влияние на морфологию и биомеханические свойства сосудистой ткани. Применение именно этого метода криоконсервации может решить проблему централизованной подготовки децеллюляризованного матрикса с последующей его транспортировкой к месту проведения хирургического лечения (с обеспечением качественной консервации биоматериала на всех этапах процесса).

ВЫВОДЫ

1. Разработан и успешно апробирован на биомодели способ замещения дефекта белочной оболочки полового члена с применением децеллюляризированной трупной артерии.
2. Имплантированный графт из децеллюляризированной трупной артерии существенно не изменяет уровень С-реактивного белка в сыворотке крови (как маркера системного ответа), а, следовательно, не вызывает выраженного системного ответа.
3. При изучении морфологических изменений децеллюляризированной трупной артерии после замещения дефекта белочной оболочки установлено, что последняя постепенно трансформируется в нормальную белочную оболочку.
4. Криоконсервация снижает сохранность в биоматериале коллагена I типа, достоверно ($p=0,009$, $p=0,0031$) снижает значения модуля Юнга для сосудистых аллогенных материалов. Применение глицерина и пропандиола приводит к некрозам и разволокнению соединительнотканного матрикса; пропандиол достоверно снижает предельное напряжение ($p=0,0426$) биоматериала. Однократное замораживание в 5% декстрани 30000-40000, 7,5% альбумине человека и 10% растворе DMSO с последующим хранением при температуре -80°C является оптимальным способом криоконсервации, так как оказывает

минимальное повреждающее влияние на морфологию и биомеханические свойства аллогенного сосудистого матрикса.

5. После пластики дефекта белочной оболочки децеллюляризированной трупной артерией человека в послеоперационном периоде уровень С-реактивного белка в сыворотке крови ниже ($p < 0,0001$) чем при применении нативной трупной артерии, гистологически снижение выраженности воспалительно-клеточной инфильтрации происходит более интенсивно ($p < 0,05$). Применение неподготовленного матрикса обуславливает локальный стаз крови, сладж-феномен, повышая риски тромботических осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для совершенствования вопросов лечения пациентов с дефектами белочной оболочки полового члена, улучшения анатомических и функциональных исходов, профилактики рецидивов необходимо учесть, что применение децеллюляризированной трупной артерии человека для аллотрансплантации снижает риски послеоперационных инфекционно-воспалительных и тромботических осложнений.
2. Нецелесообразно проводить криоконсервацию аллогенных сосудистых матриксов с применением глицерина и пропандиола.
3. Для сохранения и поддержания требуемого количества биоматериала целесообразно использование следующего способа криоконсервации: однократное замораживание в 5% декстрани 30000–40000, 7,5% альбумине человека и 10% растворе DMSO с последующим хранением при температуре -80°C .
4. Целесообразно провести клиническое исследование применимости децеллюляризированной трупной артерии человека для пластики дефекта белочной оболочки, в том числе у пациентов с болезнью Пейрони (так как данное патологическое состояние является наиболее частой причиной возникновения указанных дефектов).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кызласов, П.С. «Коррекционная корпоропластика с одномоментным фаллоэндопротезированием (клинический случай)» / П.С. Кызласов, А.И. Боков, М.М. Соколышник, Ю.Д. Удалов, М.В. Забелин, Е.В. Помешкин, В.М. Трояков, О.В. Паклина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 3. – С. 95-96. (перечень ВАК от 23.11.2017, № 1408, с 01.12.2015; 14.01.00 – клиническая медицина)
2. Кызласов, П.С. «Лечение болезни Пейрони» / П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, Е.В. Помешкин, В.М. Трояков, Ф.П. Капсаргин // Медицина в Кузбассе. –

2017. – № 1. – С. 3-10. (перечень ВАК от 23.11.2017, № 801, с 01.12.2015; 14.01.00 – клиническая медицина)
3. Кызласов, П.С. «Обоснование применения трупной артерии для замещения дефектов белочной оболочки» / П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, А.А. Кажера, В.М. Трояков, А.И. Боков // Материалы 3-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ, г. Санкт-Петербург 20-21 апреля 2017 г. Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, специальный выпуск. – С. 66.
 4. Кызласов, П.С. «Современный взгляд на этиологию, патогенез, лечение болезни Пейрони (обзор литературы)» / П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, А.И. Боков, В.М. Трояков, Ю.Д. Удалов, М.В. Забелин // Уральский медицинский журнал. – 2017. – Т. 150, № 6. – С. 140-145. (перечень ВАК от 23.11.2017, № 1313, с 01.12.2015; 14.01.00 – клиническая медицина)
 5. Трояков, В.М. «Применение децелюризованного лоскута для замещения дефектов белочной оболочки» / В.М. Трояков, П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, А.А. Кажера, А.И. Боков // Материалы XVII конгресса Российского общества урологов, Москва 8-10 ноября 2017. – Москва, 2017. – С. 351.
 6. Кызласов, П.С. «Пластика белочной оболочки бесклеточным сосудистым графтом (экспериментальное исследование)» / П.С. Кызласов, В.М. Трояков // Материалы 4-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ, г. Санкт-Петербург 19-20 апреля 2018 г. Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, специальный выпуск. – С.71.
 7. Забелин, М.В. «Использование децеллюляризированной трупной артерии человека для замещения дефектов соединительно тканых и гладкомышечных структур на примере белочной оболочки полового члена (экспериментальная работа)» / М.В. Забелин, П.С. Кызласов, В.М. Трояков, О.В. Паклина, Г.Р. Сетдикова, Д.П. Самчук, А.А. Кажера, Е.Е. Акчасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 1. – С. 43-49. (Перечень журналов МБД, от 24.07.2019, № 955, PubMed, Scopus)
 8. Блумберг, В.А. «Применение бесклеточного матрикса донорской артерии для пластики стриктур заднего отдела уретры» / В.А. Блумберг, Т.А. Астрелина, А.А. Кажера, П.С. Кызласов, В.М. Трояков, Т.Ф. Маливанова, И.В. Кобзева, В.А. Никитина, Т.В. Карасева, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, С.В. Лищук, Е.А. Дубова, Д.М. Смолов, А.Н. Башков, А.С. Самойлов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – № 1. – С. 19-25. (перечень ВАК от 23.03.2021, № 2510, с 28.12.2018; 14.01.23 – Урология (медицинские науки))
 9. Блумберг, В.А. «Влияние консервации в различных криопротекторах на свойства и морфологическую структуру артерий пупочного канатика» / В.А. Блумберг, Т.А. Астрелина, Т.Ф. Маливанова, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, В.А. Никитина, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, С.В. Лищук, П.С. Кызласов, А.А. Кажера,

В.М. Трояков, А.С. Самойлов // Исследования и практика в медицине. – 2022. – Т. 9, № 3. – С. 106-116.

10. Трояков, В.М. «Использование децеллюляризованной трупной артерии в лечении болезни пейрони» / В.М. Трояков, П.С. Кызласов // Сборник трудов XVIII конгресса мужское здоровье, 27-29 апреля, 2022. – Сочи, 2022. – С. 120-121.
11. Трояков В.М., Кызласов П.С., Мустафаев А.Т. «Применение сосудистого графта в реконструктивной хирургии полового члена» / Урологические ведомости. – 2023. – Т.13. специальный выпуск. – С.115.

ПАТЕНТ

1. Патент № 2640770, Российская Федерация, А61В 17/00. Способ корпоропластики при болезни Пейрони : заявка № 2016142347 : заявл. 28.10.2016 : опубл. 11.01.2018 / Самойлов А.С., Забелин М.В., Кызласов П.С., Астрелина Т.А., Соколычик М.М., Трояков В.М., Кажера А.А.; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезни Пейрони

ДИ – доверительный интервал

ИЛ-1 β – интерлейкин-1-бета

ИЛ-6 – интерлейкина-6

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная
томография

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО-а – фактора некроза опухоли – альфа

ЭД – эректильная дисфункция

DMSO – диметилсульфоксид