

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА»

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)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Кызласов Павел Сергеевич

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>Глава 1 АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОПУЛЯТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	11
1.1 Актуальность реконструктивных операций на половом члене при копулятивной дисфункции .....	11
1.2 Подходы к реконструктивной хирургии полового члена при копулятивной дисфункции (на примере болезни Пейрони) .....	20
1.3 Проблематика пластики дефекта белочной оболочки полового члена .....	26
<b>Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	33
<b>Глава 3 ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ПЛАСТИКИ ДЕФЕКТА БЕЛОЧНОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА</b> .....	44
3.1 Экспериментальная оценка применимости для аллотрансплантации децеллюляризированной трупной артерии человека .....	44
3.1.1 Результаты лабораторного мониторинга .....	46
3.1.2 Результаты морфологических исследований .....	59
3.2 Оценка клинической безопасности .....	70
3.3 Экспериментальное обоснование оптимального способа консервации сосудистого матрикса, применяемого для аллотрансплантации .....	76
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b> .....	89
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	97
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	98
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	99
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	100
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b> .....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [1, 4, 36, 42, 102, 111, 128, 136, 143].

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 индукция полового члена является лидирующей причиной органической ЭД, обусловленной механическим препятствием для совершения полового акта [16, 25, 41, 79, 81, 85, 152].

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- ауто трансплантации. 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 [13, 40, 82, 119].

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 [42, 119, 129, 137, 150].

Алло трансплантаты 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%) [6, 51, 60, 82].

## 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 [13, 20, 36, 40, 129, 137, 150].

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 [41, 42, 44, 60, 82, 86, 132].

На наш взгляд, материал, потенциально максимально приближающийся к характеристикам «идеального трансплантата» – это ацеллюлярный матрикс, созданный на основе артериального аллогraftа 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 появился. 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 децеллюляризованного 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% декстрани 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 децеллюляризированного матрикса, позволяет решить проблему централизованной подготовки и долговременного хранения биоматериала.



### **Соответствие диссертации заявленной специальности**

Диссертационная работа соответствует направлению Паспорта научной специальности 3.1.13. «Урология и андрология»: п. 3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических и андрологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику».

### **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, 2,8 объема 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 (Приложение).

### **Личный вклад 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.

### **Реализация результатов диссертации**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; ГБУЗ Волгоградской областной клинической больницы № 1; ФГБУЗ СОМЦ 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.

## Глава 1

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОПУЛЯТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Актуальность реконструктивных операций на половом члене при копулятивной дисфункции

Обеспечение репродуктивного здоровья населения является одной из стратегических задач системы здравоохранения, так как прямым образом влияет на демографические показатели. Копулятивная дисфункция у мужчин представляет собой не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую проблему за счет негативного влияния на рождаемость, персональную эффективность и производительность труда, психологическое состояние и т.д.

У мужчин копулятивную дисфункцию разделяют на два основных вида: 1) неспособность к оплодотворению; 2) неспособность к совершению полового акта (эректильная дисфункция (ЭД)). Различные аспекты эректильной дисфункции (этиология, патогенез, классификация и т.д.) 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 в следствие 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.

Причины возникновения таких препятствий различны, они могут представлять собой острое состояние или быть результатом длительных хронических патологических процессов. Органическая эректильная дисфункция из-за наличия механического препятствия развивается при: врожденных пороках развития мочеполовой системы, травматических повреждениях,

фибропластической индукции полового члена (болезни Пейрони), кавернозном фиброзе. Очевидно, что перечисленные состояния различаются по этиологии, патогенезу, клиническим аспектам, однако объединяющим фактором является необходимость выполнения реконструктивных хирургических вмешательств на половом члене для их устранения.

В мирное время частота случаев травматического повреждения именно полового члена составляет порядка 6,0% от всех острых заболеваний мочеполовых органов [7]. В свою очередь, перелом занимает первое место в структуре соответствующих повреждений полового члена. По некоторым данным, до 60,0% пациентов обращаются за экстренной андрологической помощью именно по этой причине [43].

Перелом полового члена случается на фоне эрекции. В такой ситуации происходит травматический разрыв белочной оболочки кавернозных тел. В 10,0-22,0% случаев указанное повреждение сочетается с надрывом спонгиозного тела и уретры случаев. Тупая травма полового члена (при отсутствии эрекции), в подавляющем большинстве случаев, не вызывает разрыв белочной оболочки, а лишь приводит к подкожной гематоме [1, 39, 118].

В целом, перелом полового члена в мирное время встречается относительно редко и чаще всего наблюдается у мужчин молодого и среднего возраста. В силу редкости, эпидемиологические исследования распространенности данного патологического состояния проводились только в отдельных странах. Например, в Иране установлен уровень распространенности в диапазоне от 1,14 до 10,48 человек на 100 тысяч мужского населения [104]. Встречаемость перелома полового члена выше на Среднем Востоке и в Северной Африке (55,0% опубликованных клинических случаев), чем в Европе и Северной Америке (30,0% опубликованных случаев) [107]. Перелом полового члена требует хирургического лечения [121, 147]. Однако, в большинстве случаев сложных реконструктивных вмешательств (пластики дефектов) не требуется, в основном – в силу незначительной площади таких дефектов; например, по данным отдельных

медицинских центров средняя площадь дефекта белочной оболочки при этом состоянии составляет  $11,0 \pm 2,5$  мм [149].

Травматические повреждения мочеполовой системы военного времени должны рассматриваться отдельно.

Серьезную проблему представляют собой врожденные аномалии развития мочеполовой системы, как правило требующие сложных, персонализированных, часто многоэтапных реконструктивных хирургических вмешательств. В контексте реконструктивной хирургии полового члена для устранения, в том числе, эректильной дисфункции, наибольшее значение имеют комплекс экстрофия-эписпадия и врожденное искривление полового члена.

Вместе с тем, распространенность данных патологических состояний относительно низкая.

В Российской Федерации комплекс экстрофия-эписпадия (как совокупность пороков развития, варьирующихся по тяжести от эписпадии до экстрофии мочевого пузыря, экстрофии клоаки) встречается у 1 на 100 тысяч новорожденных, важно подчеркнуть, что значительно чаще у новорожденных мужского пола [12, 30]. Это средний показатель, типичный для многих стран. Вместе с тем, встречаются и значительные географические различия [131].

Например, в Великобритании распространенность комплекса экстрофия-эписпадия составляет 5,22 на 100 тысяч новорожденных, а в Германии – 9,1 на 100 тысяч новорожденных [49, 134].

Врожденная девиация полового члена обычно обуславливается двумя причинами: дефектами развития белочной оболочки и кавернозных тел или дефектами развития спонгиозного тела и пенильной уретры (хорды при гипоспадии и хорды без гипоспадии). В целом, данное патологическое состояние встречается в 0,4-1 случае на 1000 населения [21]. По сводным литературным данным распространенность этого развития колеблется в диапазоне 0,5-13% [53, 94, 116, 153]. Хотя все представленные расчеты носят субъективный характер: за основу берется опыт конкретных медицинских центров, интерполируемый на всю

выборку. Этим и объясняется широта приведенного диапазона и явно завышенное максимальное его значение.

Еще одной причиной, обуславливающей органическую ЭД, является кавернозный фиброз – патологический процесс замещения кавернозной ткани фиброзной. В следствие этого утрачивается физиологическая способность кавернозной ткани к релаксации. Распространенность этого состояния не изучена, так как кавернозный фиброз – это скорее исход иных патологических процессов, нежели самостоятельная нозология. Этиологические факторы этого состояния варьируются и не всегда ясны. Однако, с точки зрения тактики лечения, наиболее частым является выполнение фаллопротезирования, лишь дополняемого реконструктивными вмешательствами [33, 164].

Все перечисленные выше патологические состояния, безусловно, вносят вклад в формирование копулятивной дисфункции у мужчин. Однако, распространенность их предельно низкая. Ключевой причиной органической ЭД, обусловленной механическим препятствием для совершения полового акта является болезнь Пейрони. Ее распространенность ключевым образом отличается от перечисленных выше патологических состояний [32].

В настоящее время, в глобальной перспективе обобщенным считается уровень распространенности 0,3-13,1% со средним значением в 9,0%. По данным российских заболеваемость болезнью Пейрони составляет 3,0-8,0% по обращаемости за медицинской помощью; также она выявляется по данным аутопсий в 25,0% ситуаций. В Северной Америке болезни Пейрони охватывает, по разным данным, от 0,14 до 20,0% мужского населения. Распространенность в странах Европы колеблется от 2,7% в Германии до 7,1% в Италии. В Турции определен уровень в 5,3%. В Восточной Азии известны данные для Японии, где распространенность изучаемого заболевания низка и составляет всего 0,6% [15, 36, 48, 56, 103, 113, 154, 161]. Указанные цифры можно оценивать, как минимальные, с учетом того, что субклинические и маломанифестные случаи не учитывались в процитированных статьях. В целом, отмечается проблема отсутствия системных действий по изучению эпидемиологии болезни Пейрони, в том числе в группах

риска. Наличие пластической индурации полового члена ассоциировано с более высоким уровнем пораженности сахарным диабетом, артериальной гипертензией и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [48, 113]. Во многих исследованиях подчеркнута взаимосвязь болезни Пейрони и ладонного фиброматоза (контрактуры Дюпюитрена), что, возможно, является свидетельством схожести патогенетических процессов для данных заболеваний.

Достаточно высокая распространенность (причем явно недооцененная) и взаимосвязь с хроническими неинфекционными заболеваниями обязывают рассматривать болезнь Пейрони как социально-значимое патологическое состояние, потенциально влияющее на социально-экономические и демографические (в контексте копулятивного здоровья) аспекты общества. Поэтому, в контексте совершенствования реконструктивной хирургии полового члена, рассмотрим проблематику болезни Пейрони более подробно.

Пластическая индурация полового члена (болезнь Пейрони) – заболевание соединительной ткани, основным проявлением которого является развитием фиброзных поражений и бляшек белочной оболочки кавернозных тел полового члена. Эти процессы приводят к нарастающей деформации пениса, болевому синдрому, постепенно развивается эректильная дисфункция и связанный с ней каскад психологических и социальных нарушений [19, 32]. В популяционном исследовании показан рост рисков употребления психоактивных веществ, развития тревожных расстройств, депрессии, самоповреждающего поведения и иных психиатрических проявлений у лиц, страдающих болезнью Пейрони [102, 106, 128, 168]. Особенностью пластической индурации полового члена является не столько ее клиническая, сколько социальная значимость. Это состояние ведет к выраженной сексуальной дисфункции у мужчин именно трудоспособного возраста, вызывает конфликты и распад семей. Отсутствие непосредственной угрозы для жизни или жизненно важных функций, тем не менее, сочетается с повышенными рисками психологических и психиатрических расстройств. Нужно подчеркнуть, что эректильная дисфункция становится исходом болезни Пейрони у более, чем половины пациентов [157], что подчеркивает значимость проблемы.

Болевой синдром также характерен для этого заболевания. По литературным данным, он развивается у 36,7% пациентов, из этого числа в 65,2% ситуаций проявляется болезненной эрекцией, а в 20,0% – боль беспокоит постоянно [156].

Описания болезни, схожей с симптоматикой болезни Пейрони, встречаются еще в жизнеописании византийского императора Ираклия I (575-641 гг.). Первое документальное описание характерного искривления полового члена у одного и того же пациента было сделано в 1561 г. знаменитыми врачами и анатомами эпохи Возрождения Габриеле Фаллопием (1523-1562 гг.) и Андреасом Везалием (1514-1564 гг.). Однако, эпоним связан с более поздними научными трудами придворного хирурга французского короля Людовика XV Франсуа де Ла Пейрони (1678-1747). В 1743 г. он описал лечение пациента с расстройством эякуляции, вызванным характерным искривлением полового члена из-за обширной фиброзной бляшки. Франсуа де Ла Пейрони известен также как основатель Королевской академии хирургии, преподаватель и политик, значительно повлиявший на объединение «врачей» и «хирургов» в одну гильдию специалистов с равными правами и полномочиями [57, 75].

В настоящее время интенсивно накапливаются знания и активно формируется общая теория этиологии болезни Пейрони. Долгие годы считалось, что основной причиной возникновения фиброзной бляшки служит аномальное заживление травматического повреждения белочной оболочки полового члена, полученное во время полового акта [130]. Однако, в последние два десятилетия появился ряд исследований, внесших значительные уточнения в данную теорию. Выявлены генные полиморфизмы и аномалии, связанные с процессами организации и дезорганизации внеклеточного матрикса, экспрессии цитокинов, факторов роста и сигнальных молекул, характерных для аномального регенеративного процесса при болезни Пейрони [66, 84, 106, 136]. Не исключена роль иммуноглобулина IgG4 в патогенезе болезни Пейрони. Повышенное его содержание в сыворотке крови ассоциируют с инфильтрацией органов плазматическими клетками, тканевым воспалением и, как следствие, выраженным фиброзом пораженной ткани. Таков патогенез саркоидного сиалоза,



аутоиммунного панкреатита, ретроперитонеального фиброза. Получены данные о достоверно более высоком содержании иммуноглобулина IgG4 в сыворотке крови больных с пластической индурацией полового члена. Причем уровень содержания IgG4 коррелировал с клинической выраженностью болезни – средним размером бляшки и выраженностью деформации [144]. Активно изучается роль микро-РНК как регуляторов генома на посттранскрипционном уровне. У пациентов с болезнью Пейрони показано подавление активности микро-РНК miR-29b в тканях бляшки, белочной оболочке и кавернозных телах [74]. Данная микро-РНК регулирует 11 из 22 коллагеновых генов и ген TGF- $\beta$ 1, которые напрямую связаны с патогенезом пластической индурации полового члена.

По современным взглядам, в месте механического повреждения белочной оболочки развивается острый воспалительный процесс [32]. В силу индивидуальных особенностей данного больного повышенный уровень TGF- $\beta$ 1 обуславливает дифференцировку фибробластов в миофибробласты, что, в свою очередь, вызывает нарушения механизмов апоптоза и чрезмерное развитие экстрацеллюлярного матрикса (особенно коллагена I, III и IV типов) в бляшке [111]. Со временем, ремоделирование соединительной ткани из-за длительного воспаления приводит к формированию плотной фиброзной бляшки на месте повреждения. Усугубляет состояние депонирование кальция и даже оссификация. Бляшка белочной оболочки снижает ее эластичность, постепенно приводит к искривлению полового члена, препятствующее нормальному половому акту. Даже на фоне перехода заболевания в хроническую стадию и стабилизации клинических проявлений (отсутствие болевого синдрома и прогрессирования деформации) в тканях устойчиво продолжается воспалительный процесс. На фоне увеличения продукции коллагена и васкуляризации воспаление поддерживается цитотоксичными Т-лимфоцитами и лимфоцитами слизистой оболочки [143]. Прогрессирование патологического процесса связано с вовлечением фасции Букка, перфорантных сосудов и дорсальных артерий полового члена. Следствием этого становятся артериальная недостаточность полового члена, а также нарушения

веноокклюзионного механизма. Очевидно, что такие расстройства значительно усугубляют выраженность ЭД.

Таким образом, в настоящее время болезнь Пейрони рассматривается как прогрессирующий фиброз, вызванный влиянием разных патологических факторов (чаще всего механическим стрессом во время полового акта) и развивающийся у генетически предрасположенных лиц с особенностями анатомического развития белочной оболочки полового члена, разбалансированным соотношением матриксных металлопротеиназ и клеточных ингибиторов металлопротеиназ, супрессией антиоксидантной системы на фоне хронического воспалительного процесса [4, 31, 111, 140, 154]. Выявленные патогенетические механизмы обуславливают возможность создания новых медикаментозных средств, направленных на сдерживание развития болезни Пейрони; однако, этот вопрос относится к отдаленной перспективе и требует совершенно отдельного изучения.

Необходимо отметить появление публикаций о возможной патогенетической связи новой коронавирусной инфекции и болезни Пейрони. На клинических примерах показана эндотелиальная дисфункция, обусловленная COVID-19 и вносящая существенный патогенетический вклад в развитие пластической индурации полового члена после клинического выздоровления [124].

Основные клинические проявления пластической индурации полового члена связаны с его деформацией из-за формирования фиброзных бляшек в соответствии с описанным выше механизмом. Бляшек может быть несколько, они могут носить сливной характер. Чаще бляшки появляются в дорсальной части полового члена (латеральная или вентральная части поражаются реже) в виде плоских полигональных образований (вплоть до хрящевой консистенции), растущих вглубь тканей. На ранних стадиях заболевания отмечается болевой синдром при эрекции. Затем на белочной оболочке формируется фиброзно-эластическая бляшка в виде пальпируемого уплотнения. В дальнейшем развивается эректильная деформация, ведущая к затруднениям вагинальной интромаиссии, вплоть до полной ее невозможности [3]. Диагноз строится на основе типичных жалоб, анамнестических данных, результатов осмотра и физикального исследования. С позиции уточнения

анатомических особенностей для планирования хирургического вмешательства (в том числе – количественной оценки деформации), дифференциального диагноза, воспроизводимости результатов физикального обследования велика роль лучевых методов диагностики болезни Пейрони.

Наиболее качественным и эффективным методом диагностической визуализации при болезни Пейрони является ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерографией. Этот метод идеален для детального описания расположения и характеристик бляшки, обнаружения сопутствующих сосудистых аномалий. Именно УЗИ для оценки и описания морфологии, структуры, локализации бляшки и ее взаимоотношения с окружающими структурами, выявления сопутствующих нарушений гемодинамики является рутинным методом лучевой диагностики болезни Пейрони. Потенциально интересные перспективы имеет эластосонография – как метод оценки эластических характеристик тканей организма, позволяющий обнаружить бляшки, непальпируемые и невизуализируемые при рутинной УЗИ. Однако, клинические аспекты применения этого метода изучены слабо и представляют скорее теоретический интерес [1, 100, 114, 158].

Определенные перспективы имеет динамическая компьютерная томография (так называемая КТ кавернозография) полового члена. Она позволяет документально подтвердить результаты клинического исследования, визуализировать анатомические особенности конкретного пациента, уточнить степень и характер вовлечения в процесс кавернозных тел, выраженность кальцификации бляшки, анатомически точно описать деформацию, а также – выявить нарушения кровообращения [1, 114, 158].

Роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) состоит в выявлении бляшек в особых локациях, например, на перегородке полового члена. Метод имеет высокую диагностическую точность [1, 73, 114]. Вместе с тем, МРТ по технической сложности и стоимости уступает ультразвуковому исследованию, поэтому его применение целесообразно по строгим показаниям. Значимым преимуществом МРТ является отсутствие необходимости медикаментозного стимулирования, что может стать критичным фактором для ряда пациентов.

Можно утверждать, что этиология, патогенез, клинические проявления и вопросы диагностики болезни Пейрони изучены достаточно глубоко и разносторонне. Выше мы показали социально-экономическую и демографическую значимость этого состояния, что требуют тщательного анализа ситуации с разработкой методов лечения. Для характеристики текущего статуса данного вопроса лечения болезни Пейрони проведен анализ литературных источников. В выборочный обзор включались оригинальные статьи и систематические обзоры, опубликованные в рецензируемых журналах. Поиск велся в русскоязычных (eLibrary/РИНЦ) и англоязычных (Pubmed) библиотечных база данных. Глубина поиска не превышала 10 лет, так как свое внимание мы сфокусировали на наиболее современных разработках. Результаты обзора представлены в последующих двух подразделах.

## **1.2 Подходы к реконструктивной хирургии полового члена при копулятивной дисфункции (на примере болезни Пейрони)**

Хирургическое лечение признано «золотым стандартом» для болезни Пейрони, так как позволяет добиться общих положительных результатов (включая клинические, функциональные и экономические аспекты) в 96,0% случаев, в то время как при консервативном лечении только в 48,0-66,0% [19, 32, 165, 167]. По данным систематического обзора 2021 г. консервативное лечение применимо только на ранних этапах развития болезни Пейрони, единых подходов и общепринятых стандартов – как в части медикаментозных препаратов, так и в части физиотерапевтических методов – до сих пор нет [16, 77]. Со своей стороны, можем объяснить такую ситуацию низкой реальной эффективностью консервативных методов, которые скорее приносят временное облегчение, лишь оттягивая неизбежное хирургическое вмешательство.

Важно отметить, что принципы и методики хирургического лечения болезни Пейрони, детально описанные далее, также применяются при реконструктивных

вмешательствах на половом члене при врожденных пороках развития, травматических повреждениях.

Хирургическое лечение болезни Пейрони обычно назначают при искривлении полового члена более, чем  $45-60^\circ$ , которое полностью препятствует половому акту, наличии выраженной эректильной дисфункции [3]. В настоящее время для радикального лечения болезни Пейрони используются две группы хирургических методов [1, 10, 11, 16, 24, 38, 51, 64, 68, 79, 81, 139, 152]:

1. Укорачивающие методики с или без вскрытия белочной оболочки (последние называют пликирующими способами).
2. Удлиняющие методы с пластикой.

Выбор конкретного метода остается открытым вопросом. Хотя относительно единообразным подходом можно считать следующий. Укорачивающие методики применяют при угле искривления полового члена менее  $60^\circ$  при сохранении его адекватной длины, также при вентральном искривлении и/или наличии «пограничной» эректильной дисфункции. Удлиняющие методики показаны при угле искривления более  $60^\circ$ , при деформации в виде «песочных часов» или в виде петли, при укорочении полового члена, но при адекватной эректильной функции [55]. Наличие рефрактерной эректильной дисфункции – показание для интракавернозного протезирования. В таком случае могут выполнять рассечение бляшки с пластикой дефекта или бляшка может не рассекаться, иногда выполняют пликацию; далее устанавливается протез по стандартной методике, в последнее время отдают предпочтение трехкомпонентным конструкциям [17, 20, 37, 44, 68, 79, 97, 98, 129, 137, 150].

В целом, методика протезирования при данном состоянии не имеет принципиальных отличий от ситуаций, когда протезирование полового члена выполняется по иным показаниям. Чаще к этому методу прибегают при наличии угла искривления полового члена больше  $60^\circ$ . Хотя есть и более агрессивные подходы, позволяющие выполнять данное вмешательство при угле искривления даже менее  $30^\circ$ . В целом, опыт применения трехкомпонентных протезов в этом контексте насчитывает около 40 лет [20, 85]. Современные клинические

рекомендации четко указывают на выбор хирургического метода лечения болезни Пейрони, исходя из ожиданий пациента, угла искривления, размера полового члена, сохранности сексуальной функции [79]. Однако, интракавернозное протезирование – по согласованной позиции четырех ведущих международных профильных ассоциаций – является применимым только у пациентов с тяжелой эректильной дисфункцией [68].

Протезирование может сопровождаться интраоперационным «моделированием» полового члена вручную при заполненных цилиндрах, если имеется случай умеренного искривления [129]. Однако, при выраженной курватуре только установки протеза недостаточно, требуются дополнительные инвазивные вмешательства [137]. В настоящее время существует 4 основные группы хирургических методик устранения выраженной деформации – интракавернозное протезирование выполняется с [44]: пликацией пениса на выпуклой стороне искривления; транскорпоральным иссечением/рассечением бляшки; рассечением бляшки/белочной оболочки на вогнутой стороне искривления; иссечением/рассечением бляшки и пластикой дефекта.

В целом, независимо от методики пациенты могут потенциально рассчитывать на хорошие анатомо-функциональные исходы, однако в случаях особо выраженной деформации и укорочения полового члена определенное предпочтение отдается именно иссечению бляшки с последующей пластикой [44]. С учетом четких показаний к применению интракавернозного протезирования уровень применения дополнительных вмешательств (пликации, иссечения с пластикой) может достигать 90,0-100,0% [137]. Это подчеркивает актуальность исследований в сфере оптимальных материалов для трансплантации, даже если речь идет о таком необратимом способе лечения болезни Пейрони, как интракавернозное протезирование.

При этом, как показывают результаты систематического обзора, у 935 пациентов с болезнью Пейрони после интракавернозного протезирования с иссечением бляшки и пластикой нет статистически достоверной разницы в исходах и частоте послеоперационных осложнений в зависимости от типа материала,

который использовался для пластики; также нет различий для вида и метода протезирования. Для случаев применения синтетических материалов отмечается меньшая длительность оперативного вмешательства. Высокая удовлетворенность результатами лечения определяется в 80,0-100,0% случаев [120]. Уровень послеоперационных осложнений после интракавернозного протезирования при болезни Пейрони может достигать 23,2%, при этом могут развиваться состояния, требующие повторных вмешательств, хирургического лечения, дополнительных затрат [97, 150]. Повторные вмешательства (пликации) для устранения резидуального или рекуррентного искривления после интракавернозного протезирования проводятся у примерно 5,0% пациентов [98, 137]. К одному из самых тяжелых осложнений протезирования, несомненно, относится разрыв уретры – встречается у 3,0% пациентов [85]. Есть свидетельства увеличения рисков инфекционных осложнений у лиц с плохо или неконтролируемым сахарным диабетом [65]. Это подчеркивает важность тщательного индивидуального планирования лечения. В целом, после интракавернозного протезирования при болезни Пейрони положительные функционально-анатомические результаты могут достигаться у 61,0-90,0% пациентов [85, 115, 119].

Таким образом, интракавернозное протезирование в настоящее время применяется у пациентов с болезнью Пейрони ограничено, при наличии четких показаний (как рекомендовано ведущими международными сообществами). В подавляющем большинстве случаев, из-за выраженной деформации полового члена, протезирование сочетается с пликацией или удлиняющими методиками. Если протезирование сочетается с рассечением бляшки и пластикой дефекта, то особую актуальность приобретает вопрос выбора оптимального материала для закрытия дефекта, что связано с особо высоким риском инфекционных осложнений и опасностью их последствий [65, 85, 119, 120]. Вопрос выбора материала будет детально проанализирован далее.

**Укорачивающие методики** основаны на иссечении части тканей полового члена с последующим ушиванием дефекта. Классической методикой является операция Несбита, названная так по имени ее автора – американского уролога R.M.

Nesbit, разработавшему этот оригинальный способ лечения врожденных искривлений полового члена в середине 1960-х годов. Суть метода состоит в иссечении по поверхности пещеристого тела эллипсоидного сегмента шириной 0,5-1,0 см (исходят из расчета по 0,1 см на каждый градус искривления) и в половине окружности полового члена на противоположной пику искривления стороне. Дефект ушивают нерассасывающимся шовным материалом [110]. Операция Несбита выполнялась очень широко в течение многих десятилетий. Клинические исходы, зафиксированные в длительные периоды наблюдения (10-16 лет), были достаточно удовлетворительны. Искривление полового члена полностью устранялось в 80,0-100,0% случаев, уровень послеоперационной эректильной дисфункции не превышал 10,0%. В целом, результатами лечения были удовлетворены до 76,0% прооперированных. Параллельно с классической методикой появилось несколько ее вариаций. Например, иссечение нескольких лоскутов одновременно. Также, предлагалось наносить продольные разрезы белочной оболочки длиной до 1,0 см с последующим поперечным ушиванием. Однако, к улучшению исходов или снижению рисков это не привело [96, 99, 133, 155].

В 1983-1985 гг. были предложены пликирующие укорачивающие методики без вскрытия белочной оболочки. Суть подхода состояла в инвагинации белочной оболочки с применением нерассасывающихся нитей. Иссечение пещеристых тел не проводилось. Тем самым значительно снижались риски интраоперационного кровотечения, сокращалась длительность оперативного вмешательства, достоверно уменьшились риски рецидивов искривления и формирования дополнительных рубцов [2]. Вместе с тем, недостатком этой группы методик стал высокий риск такого осложнения, как гранулематозное воспаление, обусловленное формированием подкожных узелков на обрезанных концах нитей (нерассасывающийся шовный материал) [138, 139, 155]. Для устранения этого явления, в свою очередь, было предложено несколько методик. Однако, все они остались сугубо авторскими изобретениями, не проверенными иными хирургами и не нашедшими широкого внедрения.



Ключевой проблемой операции Несбита и ее многочисленных модификаций является укорочение полового члена, которое самым негативным образом сказывается на удовлетворенности пациента исходами лечения и качеством жизни. Риск послеоперационной эректильной дисфункции составляет не менее 10,0% [101, 116, 139, 155]. Даже анатомически успешная операция, выполненная по укорачивающей методике, не обеспечивает ожидаемого уровня функциональных исходов и часто отрицательно сказывается на общей удовлетворенности пациентов [115]. Есть данные о том, что применение укорачивающих методик не снижает выраженность эректильной дисфункции. То есть степень этого расстройства и после вмешательства остается на предоперационном уровне [125]. Попытки оптимизировать хирургическую методику Несбита, в той или иной степени, продолжаются по сей день, однако достоверных и воспроизводимых результатов нет [59, 126]. В целом, перспективы этого подхода к лечению болезни Пейрони ограничены, соответствующие методики полезны лишь при небольших углах искривления полового члена.

**Удлиняющие методы** являются «золотым стандартом» оперативного лечения болезни Пейрони. Они основаны на рассечении белочной оболочки на вогнутой стороне полового члена и последующем ее удлинении путем пластики. Ранее обязательным компонентом таких вмешательств было иссечение фиброзной бляшки, однако в настоящее время такой подход применяется ограниченно, так как он повышает риск развития эректильной дисфункции в послеоперационном периоде из-за формирования венозной утечки и иных осложнений. В настоящее время иссечение бляшки более не рекомендовано [20, 24, 42, 81, 83, 139]. Впрочем, высокий риск осложнений после иссечения бляшки может быть обусловлен несовершенством технологии последующей пластики, что будет обсуждаться далее. Стоит отметить наличие недавних публикаций, свидетельствующих о хороших функциональных результатах после иссечения бляшки в сочетании с аллотрансплантацией и дополнительной пликацией. Общая удовлетворенность пациентов результатами лечения достигает 86,8%, полностью

неудовлетворительные анатомические исходы развились только у 5,5; прооперированных лиц [67].

Пластика дефекта белочной оболочки осуществляется с применением трансплантата. В целом данный хирургический подход представляется наиболее эффективным. Однако, как следует из анализа литературных источников, проблематика оптимального выбора трансплантата остается не решенной. Детальнее эта проблема будет изучена в следующем подразделе.

### **1.3 Проблематика пластики дефекта белочной оболочки полового члена**

Пластика дефекта белочной оболочки необходима при выполнении реконструктивных хирургических вмешательств для лечения болезни Пейрони, врожденных пороков развития (включая девиацию), травматических повреждений полового члена.

Предложено множество вариантов: проводятся алло-, ксено-, гетеро-аутооттрансплантации. В частности, в клинической практике применяются [6, 20, 24, 42, 44, 81, 82, 132, 139]:

1. Синтетические материалы.
2. Аутоматериалы (белочная оболочка, стенка кровеносного сосуда (вены), влагалищная оболочка яичка, фасции, слизистая оболочка щеки, дерма).
3. Алломатериалы (трупные материалы – широкая фасция, твердая мозговая оболочка, перикард; ксеноматериалы – дерма, перикард, подслизистая основа тонкой кишки домашних животных).

Синтетические материалы по-прежнему применяются ограниченно [90]. Широко известны и многократно упоминались стандартные требования к материалу «идеального трансплантата»: техническая и экономическая доступность, отсутствие воспалительных и аллергических реакций, безопасность для эректильной функции, пригодность для продолжительного применения. На этом фоне так и не появилось достаточно надежного синтетического материала, применение которого не повышало бы риски вторичного фиброза после операции,

инфекционных осложнений и последующей стойкой эректильной дисфункции [72, 90, 91, 139]. Более того, подчеркивается рост рисков контракции, фиброза, развития аллергии, воспаления, реакций отторжения при их использовании [81]. В период 2007-2014 гг. были предложены разнообразные материалы на основе политетрафторэтилена и полиэтилентерефталат, однако из-за неприемлемого числа указанных выше осложнений все они более не используются [83]. В последнее время появилась новая генерация материалов, в частности фибриновые пластыри. Однако, проблема послеоперационных осложнений осталась нерешенной. Это доказывают недавние исследования, посвященные оценке новинок в сфере синтетических материалов. При использовании таковых в послеоперационном периоде у 16,7% пациентов отмечается ухудшение оценок по шкале «ПЕФ-5», у 14,3% развивается эректильная дисфункция, требующая назначения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (причем такое назначение делается впервые в жизни). Остаются не удовлетворенными исходами лечения 21,5% пациентов в перспективе 6 месяцев. В этом же временном периоде 35,7% прооперированных отмечают снижение чувствительности полового члена [109]. Итак, не смотря на значительные ожидания, реальный клинический эффект синтетических материалов и даже более современных тканевых материалов по-прежнему не выявлен, причем даже в систематизирующих обзорах [82, 120].

Аутоматериалы называют «золотым стандартом» для урологической хирургии, так как они отличаются отличной антигенностью и подвергаются активной инфильтрации кровеносными сосудами [6, 117, 148]. Однако, при закрытии дефектов белочной оболочки полового члена ситуация не столь оптимистична. Достоверно показано удлинение времени оперативного вмешательства при использовании аутоотрансплантатов, повышение хирургического риска, шансов на развитие осложнений, а самое главное – увеличение смертности [51, 83, 120]. Из числа аутоматериалов наиболее часто используется стенка венозного сосуда (так называемый – венозный графт). Чаще всего для этих целей выбирают большую подкожную бедренную вену или глубокую дорсальную вену пениса; во второй ситуации упрощается ход

хирургического вмешательства, так как отпадает необходимость дополнительного разреза) [10, 89, 142]. Ранее такой подход был чреват значимым уровнем осложнений, в частности рецидив деформации во время эрекции фиксировался в 20,0% случаев, укорочение полового члена – в 17,0%, грыжевое выпячивание в области трансплантата – в 5,0% [88, 133]. Отрицательные клинические исходы могут достигать уровня 14,0% [60]. Например, уровень рецидивов пенильной деформации при использовании венозных аутоотрансплантатов и материала слизистой оболочки щеки составляет 13,1% и 11,2% соответственно [69]. Однако, в дальнейшем применение микрохирургических инструментов и техник позволили несколько снизить удельный вес послеоперационных осложнений [95]. Вместе с тем, достижение требуемых функциональных исходов остается проблемой. Так, при использовании аутоотрансплантатов количество пациентов, начинающих принимать препараты для лечения эректильной дисфункции, также повышается. Например, в группе пациентов (n=27) проведено хирургическое лечение с применением слизистой оболочки щеки; в результате укорочение полового члена зафиксировано у 7,4%, а количество лиц, принимающих ингибиторы фосфодиэстеразы-5 возросло с 45,0% до 52,0% [62]. В целом, использование аутоотрансплантатов ассоциируют со значительным повышением рисков нарушений регенерации хирургических ран, инфекционных осложнений, снижения чувствительности, отека и лимфедемы [83, 91, 92].

Неудовлетворительная ситуация с аутологичными материалами обуславливала высокую заинтересованность многих урологов в аллотрансплантатах. Наиболее часто применяются подслизистая оболочка тонкой кишки, перикард, дермальные лоскуты. Однако, для всех этих материалов отмечается достаточно высокий уровень послеоперационных осложнений. По данным систематизирующих публикаций, в целом, при использовании аллотрансплантатов у 33,0% пациентов наблюдается рецидив болезни (дермальный лоскут – 26,0%, графт из перикарда – 44,0%). Для графтов из подслизистой оболочки типичен неприемлемо высокая частота контракции – 25,0% с рецидивом искривления полового члена в 37,0-75,0% случаев. Уровень инфекционных

осложнений достигает 5,0%, гематом в послеоперационном периоде – 26,0% [91]. Перспективным решением стало создание материалов на основе тканевых и клеточных технологий. Исследования в данной сфере начались около 10 лет назад. Были показаны возможности создания искусственно созданных материалов для трансплантатов в лабораторных условиях [146]. Дальнейшее развитие пошло по пути создания децеллюляризованной коллагеновой матрицы. Уникальная особенность этого материала состоит в том, что со временем трансплантат замещается окружающей тканью. Ацеллюлярный матрикс (полностью децеллюляризованный биологический материал) нашел свое успешное применение в пластической хирургии, нейрохирургии, комбустиологии. Также он используется в урологической хирургии для уретро- и фаллопластики, при вмешательствах на мочевом пузыре, лечении гипоспадии. Вместе с тем, синтетические и недермальные ацеллюлярные матриксы, появившиеся некоторое время назад на рынке, ассоциированы с неприемлемо высоким уровнем (до 37,0%) послеоперационных осложнений, включая воспаление, фиброз, укорочение, повышением риска инфекционных осложнений. В настоящее время эти материалы не рекомендуются. На этом фоне потенциально ацеллюлярный дермальный матрикс обладает меньшей иммуногенностью, сохраняет высокую прочность на разрыв и обеспечивает лучшую васкуляризацию [51, 71, 81]. Однако, клинических доказательств таких утверждений нет.

На наш взгляд, материалом, потенциально максимально приближающимся к характеристикам «идеального трансплантата», является ацеллюлярный матрикс, созданный на основе артериального аллогraftа с применением клеточно-тканевых технологий. Однако, это утверждение, основанное на анализе литературных источников [82, 86], требует научного подтверждения.

Еще одной проблемой при использовании алломатериалов является обеспечение наличия их должного количества. Фактически, все опубликованные статьи, посвященные хирургическому лечению с использованием аллотрансплантатов, основываются на ограниченных выборках до 100 пациентов [13, 60]. Например, в 2021 г. опубликованы результаты длительного наблюдения

исходов после применения в качестве трансплантатов свиного дермального лоскута и бычьего перикарда. Выборка включала всего 63 пациента, причем для второго варианта зафиксирован достоверно более высокий уровень сексуальной дисфункции [93]. Вместе с тем, исходя из эпидемиологических данных, потребность в такого рода операциях гораздо выше. Ограничивающим фактором является отсутствие методик и технологий обеспечения нужного количества аллотрансплантатов для обеспечения бесперебойных производственных процессов в урологической клинике.

Итак, проблема оптимального выбора имплантата остается нерешенной. Проведен систематический обзор 69 статей, для закрытия дефектов белочной оболочки полового члена применялись аутодерма, влагалищная оболочка, твердая мозговая оболочка, фасции, вены, белочная оболочка, слизистая оболочка щеки, подслизистая оболочка кишки свиньи, перикард, ряд синтетических материалов. Авторы попытались сопоставить клинические исходы, частоту сокращений имплантатов, удельный вес послеоперационной эректильной дисфункции. Результаты получены полностью гетерогенные, никаких убедительных доказательств преимуществ или явных недостатков того или иного материала не выявлено [81].

Риск контракции наиболее типичен как для аутоматериалов (например, дерма) – в 40,0-45,0% случаев развивается сокращения с прогрессирующим укорочением длины, так и для алломатериалов (например, трупный перикард) – в 44,0% случаев происходит контракция. В целом, риск развития эректильной дисфункции после применения удлиняющей хирургической методики, сохраняется на очень высоком уровне. По некоторым данным, это состояние развивается у 25,0% пациентов, а риск повторной операции в течение 10 лет составляет 17,0% [24, 42, 95, 151]. Это обуславливает необходимость поиска новых решений.

В систематическом обзоре, объединившем результаты лечения 1 025 пациентов за 20 лет, не получено доказательств преимуществ того или иного материала для пластики. Не выявлено предикторов эректильной дисфункции. В любом случае, после применения удлиняющих методик в фармакологической

поддержке эрекции нуждаются 4,6-67,4% пациентов, стойкая ЭД развивается у 0,0-11,8% прооперированных. Частота повторных хирургических вмешательств колеблется от 0,7% до 4,7%. В целом, исходя оценены как крайне гетерогенные [135]. Другие авторы при попытках систематизировать эффективность разных вариантов имплантатов в ретроспективе научных публикаций за 10 лет приходят в тупик и сообщают, что успешная процедура трансплантации требует тщательного выбора хирургического вмешательства и опытного хирурга. А надлежащее предоперационное консультирование пациента по всем аспектам его состояния и выбранному методу лечения (при одновременном установлении четких и реалистичных ожиданий) остается ключом к общему удовлетворению пациента исходами [132]. При этом критериев, подходов или данных для «тщательного выбора хирургического вмешательства» не предлагается.

Не смотря на наличие значительного количества научных исследований общепринятый подход или критерии выбора конкретного, максимально биологически приемлемого материала так и не появились [24, 42]. Основная причина этого заключается в том, что главной нерешенной проблемой остается риск контракции (сокращения) трансплантата, в результате которой происходит рецидив болезни, требующий повторного хирургического лечения. Существующие материалы не позволяют решить проблему инфекционных и аллергических осложнений, также не решена проблема обеспечения нужного количества аллотрансплантатов для обеспечения бесперебойных производственных процессов в урологической клинике.

Таким образом, в настоящее время только хирургические методы лечения обеспечивают высокий шанс достижения положительного анатомического и функционального результата при наличии органической эректильной дисфункции, обусловленной механической невозможностью совершения полового акта. Для радикального лечения пациентов с тяжелыми (как врожденными, так и приобретенными) деформациями, реже травмами полового члена, но сохраненной эректильной функцией оптимально применение удлиняющих методик с пластикой. В тяжелых ситуациях эта же хирургическая методика дополняет интракавернозное

протезирование. Вопрос оптимального материала имплантата для пластики белочной оболочки остается нерешенным. Исходя из проанализированных публикаций оптимальным направлением исследований является совершенствование методик и технологий использования децеллюляризованного матрикса для аллотрансплантации.

**По материалам главы опубликована статья:**

1. 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.



## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологически исследование основывалось на принципах системного подход:

- 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 децеллюляризированной 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 2.1).

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 № 40а от 18.11.2020 г.

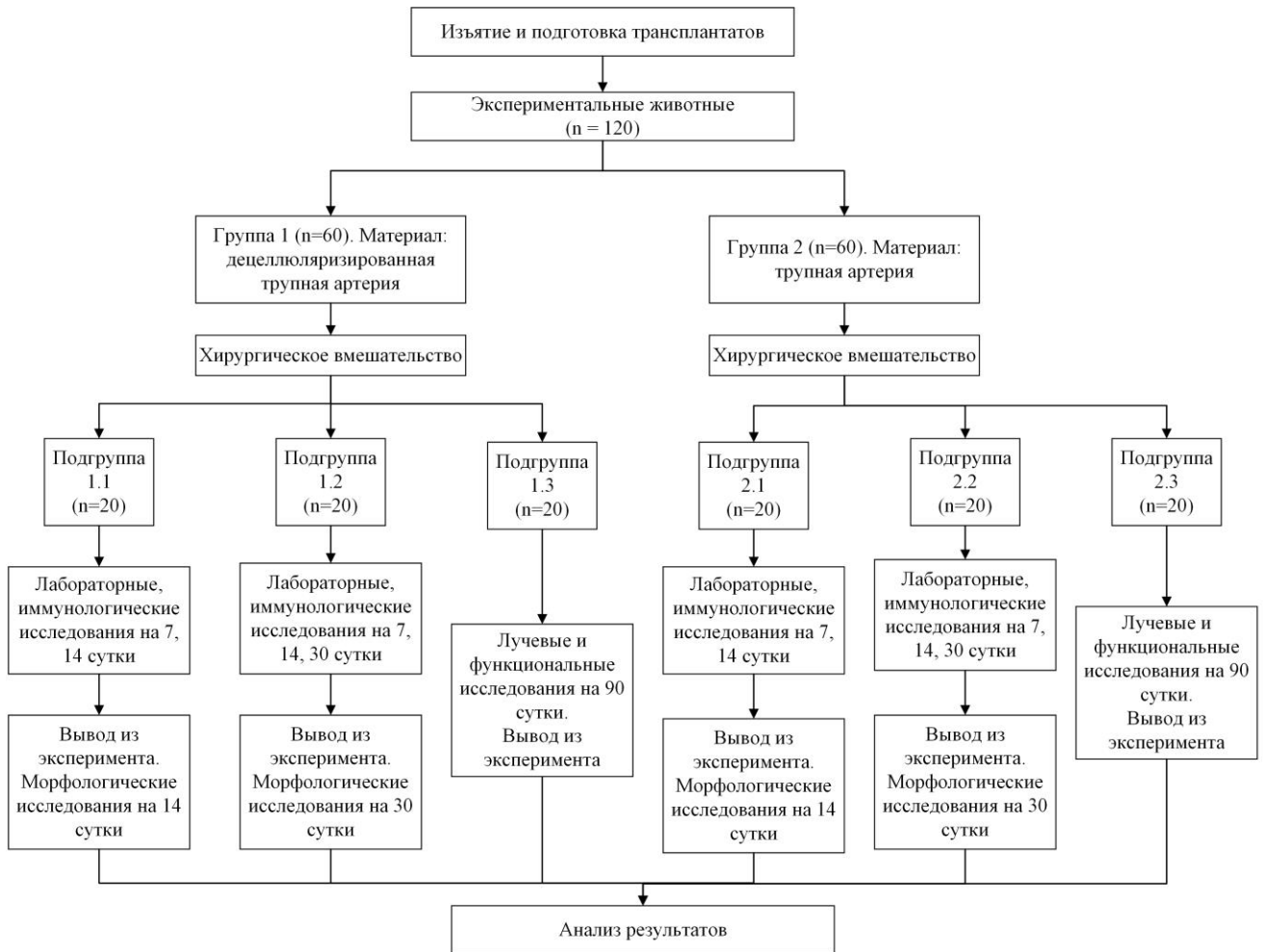


Рисунок 2.1 – Диаграмма хода эксперимента (первый раздел исследования)

## Подготовка трансплантата

### 1. Этап получения биоматериала

На изъятие трупного биоматериала получали добровольное информированное согласие законных представителей в период, не превышающий 12 часов от момента констатации биологической смерти или отключения от аппарата, поддерживающего витальные функции. Выполняли изъятие и промывание в стерильной дистиллированной воде наружных подвздошных артерий, далее биоматериал замораживали и сохраняли при температуре минус 80 градусов Цельсия до этапа подготовки [5, 28].

### 2. Этап подготовки трансплантата.

Для экспериментальных хирургических вмешательств в группе 1 подготавливали матрикс из децеллюляризированной трупной артерии.

Использовался детергентно-энзиматический способ создания бесклеточных матриксов [87]. Стерилизация применяемых материалов и веществ проводилась следующими методами: фильтрационный способ (реагенты), автоклавирование и/или низкотемпературная стерилизация (материалы, инструменты). Создание бесклеточного матрикса проводили по следующему алгоритму:

1. Разморозка биоматериала, фиксация лигатурами в камере для трубчатых матриксов.
2. Децеллюляризация 1%-м в дистиллированной воде в течение 48 часов при температуре 4-8 °С раствором «Sodium Dodecyl Sulfate» (производитель SDS, Sigma, США).
3. Обработка в течение 4 часов 1%-м раствором «Triton X-100» (производитель TNX, Sigma, США).
4. Промывка в течение 24 часов 10%-м растворе «Fetal Bovine Serum» (производитель FBS, Biological Industries, Израиль) и растворе антибиотиков (пенициллин 100Ед/мл (Белмедпрепараты, Беларусь), стрептомицин 100 мкг/мл (Биохимик Саранск, Россия), амфотерицин В 75 мкг/мл (Синтез ОАО, Россия), гентамицин 160 мкг/мл (Мосагроген, Россия).
5. Интенсивная промывка фосфатно-буферным раствором (PBS, STEMCELL Technologies Inc, Канада) – между этапами; на заключительном этапе для удаления детергентов и деконтаминации промывка проводилась с добавлением раствора антибиотиков (см. выше) в течение 72 часов с трехкратной заменой растворов.
6. Сохранение матрикса в фосфатно-буферном растворе и растворе антибиотиков (см. выше) при температуре плюс 4 градуса Цельсия.

Применялось следующее оборудование:

1. Камера для трубчатых матриксов с возможностью циркуляции растворов с внутренней и внешней стороны сосуда, скорость перфузии 10-15 мл/мин (EBERS Medical Technology SL, Испания).
2. Помпа (MasterFlex L/S, Cole-Parmer, США).

Для экспериментальных хирургических вмешательств в группе 2 подготавливали матрикс из децеллюляризированной трупной артерии: биоматериал размораживали, после чего сразу использовали для трансплантации. Соответственно, какой-либо подготовки, обработки или специальных воздействий не проводили.

### **Экспериментальные животные**

В литературе отмечается факт оптимальности использования для экспериментальных исследований в урологии (в частности, для операций на половом члене) животных рода *Oryctolagus cuniculus* – кроликов. Это обусловлено техническим удобством, возможностью быстрого получения достаточного числа наблюдения [41, 47, 70, 163]. Поэтому в качестве биомодели для проведения исследования были использованы 120 улучшенных конвенциональных кроликов породы «шиншилла»: здоровых, половозрелых самцов массой 3,5-3,8 кг. Все животные содержались в одинаковых стационарных условиях в виварии ФГБУ «НЦ БМТ» РАМН филиал «Столбовая» (пищевой рацион в соответствии с нормативами, за 24 часа до операции кормление прекращалось, доступ к воде был свободный все время). Все животные прошли требуемый карантинный режим, на момент включения в эксперимент внешних признаков заболеваний не имели.

Моделирование осуществлялось путем создания искусственного дефекта белочной оболочки полового члена.

В соответствии с планом исследования (Рисунок 2.1) животные были разделены на 2 группы (по 60 животных в каждой), а каждая группа – на 3 подгруппы (по n=20). Животным выполнялось экспериментальное хирургическое вмешательство: формирование искусственного дефекта белочной оболочки полового члена, пластика дефекта различными материалами. В послеоперационном периоде клинически оценивалась выживаемости матрикса, использованного для пластики дефекта. Осуществлялся лабораторный мониторинг: на 7-е, 14-е, 30-е сутки после операции определялся уровень С-реактивного белка в сыворотке крови с целью выявления и оценки выраженности

воспалительной реакции. Выполнялись иммунологические исследования. После вывода из эксперимента на 14-е или 30-е сутки проводилось морфологическое исследование. На 90-е сутки выполнялось исследование эректильной функции с последующим выводом из эксперимента [8].

Структура групп была следующей:

1. Группа 1 (n=60): матрикс из децеллюляризированной трупной артерии человека.

1.1. Подгруппа 1.1 (n=20): лабораторный мониторинг на 7-е, 14-е сутки, морфологическое и иммунологическое исследование на 14-е сутки после операции;

1.2. Подгруппа 1.2 (n=20): лабораторный мониторинг на 7-е, 14-е сутки, 30-е сутки, морфологическое и иммунологическое исследование на 30-е сутки после операции;

1.3. Подгруппа 1.3 (n=20): лучевые и функциональные исследования на 90-е сутки после операции.

2. Группа 2 (n=60): матрикс из трупной артерии человека.

2.1. Подгруппа 2.1 (n=20): лабораторный мониторинг на 7-е, 14-е сутки, морфологическое и иммунологическое исследование на 14-е сутки после операции;

2.2. Подгруппа 2.2 (n=20): лабораторный мониторинг на 7-е, 14-е сутки, 30-е сутки, морфологическое и иммунологическое исследование на 30-е сутки после операции;

2.3. Подгруппа 2.3 (n=20): лучевые и функциональные исследования на 90-е сутки после операции.

### **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).

Основные этапы хирургического вмешательства представлены на рисунках 2.2-2.5.

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.

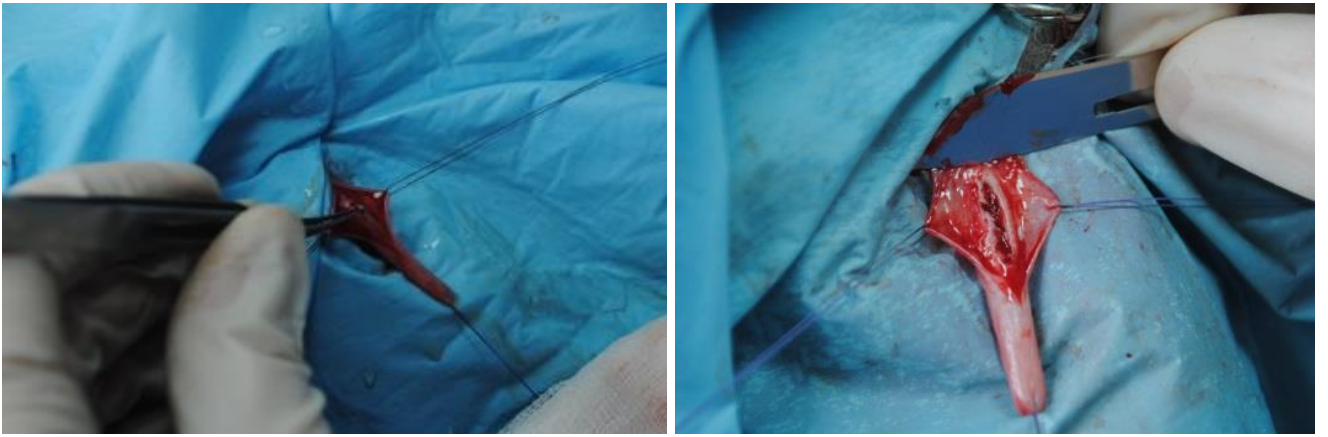


Рисунок 2.2 – Создание искусственного дефекта белочной оболочки полового члена

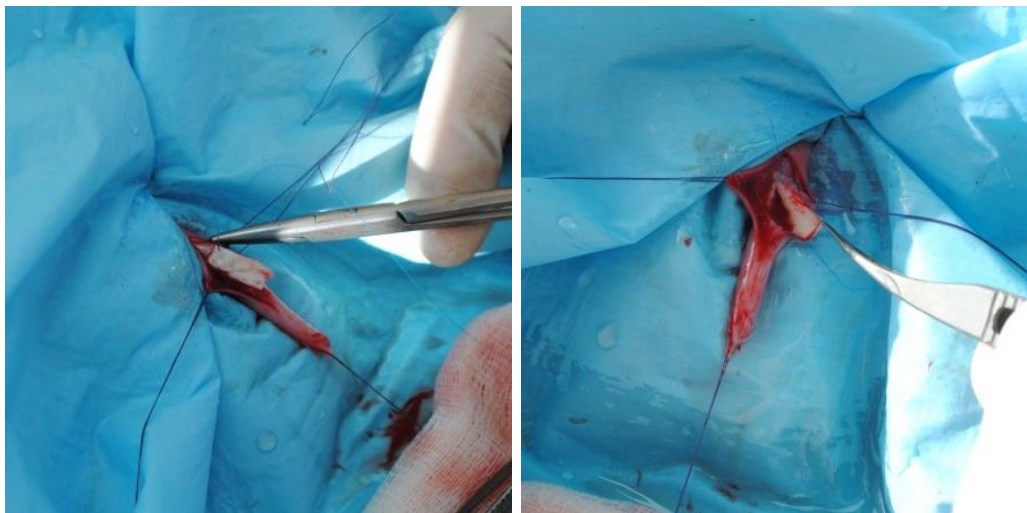


Рисунок 2.3 – Этапы укрытия дефекта белочной оболочки сосудистым матриксом

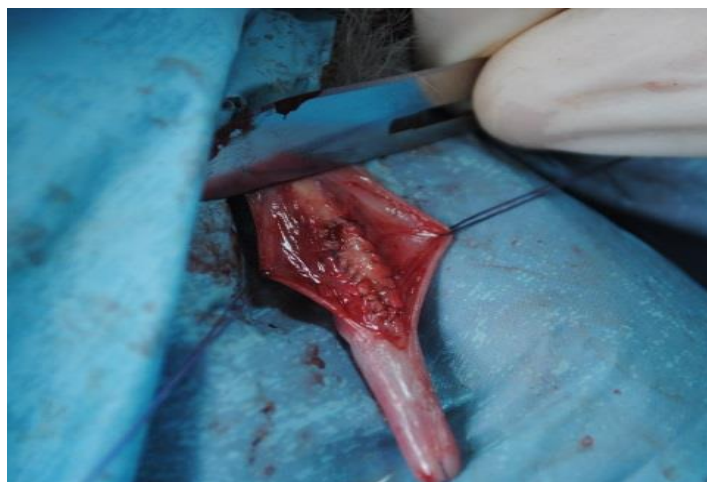


Рисунок 2.4 – Дефект белочной оболочки полового члена, укрытый трансплантатом (окончательный вид)



Рисунок 2.5 – Половой член экспериментального животного после ушивания раны и завершения хирургического вмешательства

### **Лабораторный мониторинг**

Оценку наличия и выраженности воспалительных реакций в послеоперационном периоде оценивали путем изучения динамики уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Использовали метод иммунотурбидиметрии, основанный на реакции антиген-антитело. Суть метода состоит в том, что взаимодействие С-реактивного белка со специфическими антителами приводит к образованию иммунокомплексов, преципитация которых вызывает увеличение мутности раствора при 340 нм пропорционально концентрации СРБ в образце. Референсное значение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови, принятое в данной диссертации, установлена на основе литературных данных: <3 мг/л [160].

### **Морфологическое исследование**

Морфологические исследования проводили методами оптической и электронной микроскопии [23].

Для оптической микроскопии подготовка материала не отличалась особенностями и включала следующие стандартные этапы:

1. Фиксацию в 10%-м забуференном растворе формалина.
2. Заливку биоматериала в парафин.



3. Выполнение серийных парафиновых срезов толщиной 3 мкм.
4. Депарафинизацию по стандартной схеме.
5. Окраску гематоксилином и эозином по Мэллори. Выполняли оптическую микроскопию на серийных или ступенчатых срезах. Релевантные изображения обрабатывали и фиксировали в виде цифрового изображения высокого разрешения.

Используемое оборудование (производитель – Carl Zeiss, Германия):

1. Микроскоп «Axio Imager A1».
2. Гистологический сканер «Miraxdesk».
3. Программное обеспечение «Miraxscan/viewer».

Для сканирующей электронной микроскопии пробоподготовка не отличалась особенностями и включала следующие стандартные этапы [77]:

1. Фиксация материала в нейтральном глутаровом альдегиде (забуференный фосфатный буфер).
2. Обезвоживание батереей спиртов от 20,0% до 97,0%.
3. Высушивание в обход критической точки в углекислотной камере (Balzzer, Германия).

Далее образцы фиксировали на предметном стекле поверх адгезивной углеродной ленты и напыляли сплавом золота и палладия (напылитель «Quorum Q150», Великобритания). После размещения предметного стекла в ложементе предметного столика микроскопа использовали специальную токопроводящую пасту для отведения заряда с напыленной поверхности [18, 23].

Сканирующая электронная микроскопия выполнена в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» (оператор микроскопа с.н.с. Новиков И.А.) на аппарате «EVO LS10» (фирма Carl Zeiss, Германия) в режиме высокого вакуума при ускоряющем напряжении 20 кВ и токе на образце 260 пА; применен катод LaB<sub>6</sub>. Для получения изображения микро топографии образца использовали режим детекции вторичных электронов (SE). Время накопления одного кадра с разрешением 3072×2304 пикселей определялось оператором субъективно по приемлемости соотношения сигнал/шум и составляло до 1,5 минут.

### Иммунологическое исследование

Для качественной и количественной оценки наличия в биоматериале коллагена I, III и IV типов проведено иммуногистохимическое исследование с применением первичных кроличьих поликлональных антител к коллагену I типа, антител к коллагену III типа, антител к коллагену IV типа (1:50, Novus Biologicals, США) и соответствующего набора для детекции. Процедуры блокирования активности эндогенной пероксидазы 3% раствором  $H_2O_2$ , окрашивания, промывания и контрастирования гематоксилином Харриса осуществляли по инструкции к набору. Неспецифическое связывание антител блокировано посредством козьей сыворотки, разбавленной 1:20 фосфатно-буферным раствором (PBS, STEMCELL Technologies Inc, Канада) и бычьим сывороточным альбумином (Roche AS, Германия). Окрашенные срезы визуализировали посредством прямого микроскопа «Axiovert Imager 2.0» (Carl Zeiss, Германия) под 5-20-кратным увеличением. Релевантные изображения обрабатывали и фиксировали в виде цифрового изображения высокого разрешения. Количественную оценку проводили путем вычисления площади окрашивания, для чего использовали программное обеспечение «AxioVision Release 4.8.2» в совокупности с модулем AxioVision 4 AutoMeasure (Zeiss, Германия) [18, 23].

Выбор перечисленных выше типов коллагена обусловлен их преимущественным содержанием: первый тип – повсеместно, в том числе в стенках кровеносных сосудов, третий тип – в стенках кровеносных сосудов, четвертый тип – в базальных мембранах.

Для углубленного анализа воспалительной реакции проведено исследование активности провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли – альфа (ФНО-а), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6). Использован набор для иммуноферментного анализа (ELISA kit, R&D Systems, США). Исследование выполнено в соответствии с инструкцией к набору.

Выбор указанных цитокинов обусловлен их ключевой ролью в воспалительной реакции и иммунном ответе организма: ФНО-а – в силу многофункциональности, стимулирования синтеза иных цитокинов, влияния, в том

числе, на функцию эндотелия; ИЛ-1 $\beta$  – в силу влияния на метаболизм и миграцию клеток в контексте применения биосовместимых материалов. ИЛ-6 – как важнейший медиатор острой фазы воспаления, в том числе при травматическом (хирургическом) повреждении.

### **Лучевые и функциональные исследования**

Кавернозография и кавернозометрия проводились по методике, предложенной K.L. Chen et al. (2010) [61]. Проводили седацию и анестезию 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. Животных из подгрупп 1.3 и 2.3 в положении на спине фиксировали к операционному столу для мелких лабораторных животных. Осуществлялся хирургический доступ, в проксимальные отделы правого и левого кавернозных тел, ниже исходной реконструированной области, вводились две канюли для внутривенных вливаний. Проводили кавернозографию. Для этого контрастный препарат «Омнипак 350» («GE Healthcare Inc.», США), разведенный физиологическим раствором 1:1 вводили в кавернозные тела. Посредством рентген-аппарата С-дуга (GE OEC 9900, «GE Healthcare Inc.», США) получали изображения в передне-задней и боковой проекциях. Проводили кавернозометрию. Для этого канюли присоединяли к уродинамической системе (Goby CT, «Laborie», США) для исследования внутрикорпорального давления. Выполнялись измерения исходного уровня давления. Далее вводили папаверина гидрохлорид (15 мг) для индукции эрекции, в кавернозные тела вводили гепаринизированный солевой раствор с частотой 1-2 мл/мин. Фиксировали максимальный уровень давления в течение 5 минут инфузии. Далее животных выводили из эксперимента посредством введения летальной дозы «Золетил 100» (S. Virbac, Франция).

### Глава 3

## ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ПЛАСТИКИ ДЕФЕКТА БЕЛОЧНОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

### 3.1 Экспериментальная оценка применимости для аллотрансплантации децеллюляризированной трупной артерии человека

На основе аналитического исследования литературы и собственного научно-практического опыта нами выдвинута следующая гипотеза. Децеллюляризированная трупная артерия человека является оптимальным материалом для аллотрансплантации с целью пластики дефекта белочной оболочки полового члена (чаще всего такой дефект возникает в процессе реконструктивного хирургического лечения болезни Пейрони, врожденных пороков развития мочеполовой системы, реже – травматических повреждений полового члена). В рамках данной диссертации осуществляется экспериментальный этап изучения состоятельности гипотезы на биомодели улучшенных конвенциональных экспериментальных животных. Клинический этап является содержанием иной научной работы.

Для оценки применимость трупной артерии человека в качестве потенциального материала для аллотрансплантации, выполняемой в ходе замещения дефекта белочной оболочки полового члена, проведено исследование на экспериментальных животных.

Очевидно, что в таком случае речь идет о гетеротрансплантации. Однако, мы не видим здесь принципиального противоречия. В эксперименте изучены биологическая адаптация и безопасность материала, полученного от человека и трансплантированного животному (*гетеротрансплантация*). Если будут доказаны применимость и эффективность изучаемого материала в такой

ситуации, то результаты можно беспрепятственно интерполировать на условия *аллотрансплантации* (то есть пересадки материала от человека к человеку). Успешная биологическая адаптация и безопасность сосудистого матрикса в качестве гетеротрансплантата тем более послужат залогом успешности его применения и в качестве аллотрансплантата. Для изучения состоятельности выдвинутой гипотезы в двух группах экспериментальных животных сравнительно изучены исходы пластики искусственного дефекта белочной оболочки полового члена, для которой использованы децеллюляризованный матрикс (группа 1) и артерии без предварительной обработки (группа 2). Исследование выполнено с применением лабораторного мониторинга и морфологических методов. В соответствии с методологией, подробно описанной в главе 2, двум группам экспериментальных животных (кроликов породы «шиншилла», *Oryctolagus cuniculus*) выполнено хирургическое вмешательство, состоявшее из двух ключевых этапов: формирования искусственного дефекта белочной оболочки полового члена, пластики указанного дефекта трансплантатом.

В послеоперационном периоде проводили общее наблюдение, была зафиксирована нормальная двигательная активность животных, нормальное мочеиспускание, потери веса не было. Осложнений или отторжения трансплантатов не зафиксировано. Также, в соответствии с программой исследования, осуществляли лабораторных мониторинг на 7-е, 14-е сутки, 30-е сутки. В установленные сроки животных выводили из эксперимента для проведения морфологических исследований.

Полученные результаты служат научной основой для выбора и последующего внедрения в практическое здравоохранение оптимального материала для трансплантатов.

### 3.1.1 Результаты лабораторного мониторинга

После хирургического вмешательства, ход которого подробно описан в главе 2, у экспериментальных животных осуществляли лабораторный мониторинг, который состоял в количественном определении содержания С-реактивного белка в сыворотке крови на 7-е, 14-е и 30-е сутки.

С-реактивный белок – общепризнанный ключевой индикатор выраженности воспалительного ответа. Его динамика позволяет оценить риски инфекционных и иных, обусловленных поражением сосудистой стенки, осложнений после хирургического вмешательства с использованием того или иного материала в качестве трансплантата. Относительным недостатком этого маркера является его неспецифичность, но абсолютным преимуществом служит доказанная, достоверно высокая корреляционная взаимосвязь концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови и тяжести течения патологического процесса. Использование кроликов в качестве экспериментальных животных наиболее адекватно именно в случаях необходимости изучения уровня С-реактивного белка. Это вещество у кроликов – острофазовый агент, активирующий систему комплемента и являющийся индикатором воспаления. Молекулярные и физиологические особенности С-реактивного белка кроликов наиболее близки человеческим, во всяком случае в сравнении с иными экспериментальными животными [160]. Это дает возможности убедительно интерполировать результаты экспериментального исследования на клиническую практику.

В обеих группах экспериментальных животных в послеоперационном периоде фиксировалось увеличение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови (Таблица 3.1, Рисунок 3.1) [8, 18].

Таблица 3.1 – 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±0,08	0,89±0,09	$t_0=-13,4, p<0,12$
7-е сутки после операции	0,33±0,03 3,86±0,43 $t_7=-46,3, p<0,0001$	–	–
14-е сутки после операции	0,23±0,03	1,17±0,2	$t_{14}=-26,0, p<0,0001$
30-е сутки после операции	0,11±0,02	0,73±0,16	$t_{30}=-14,9, p<0,0001$

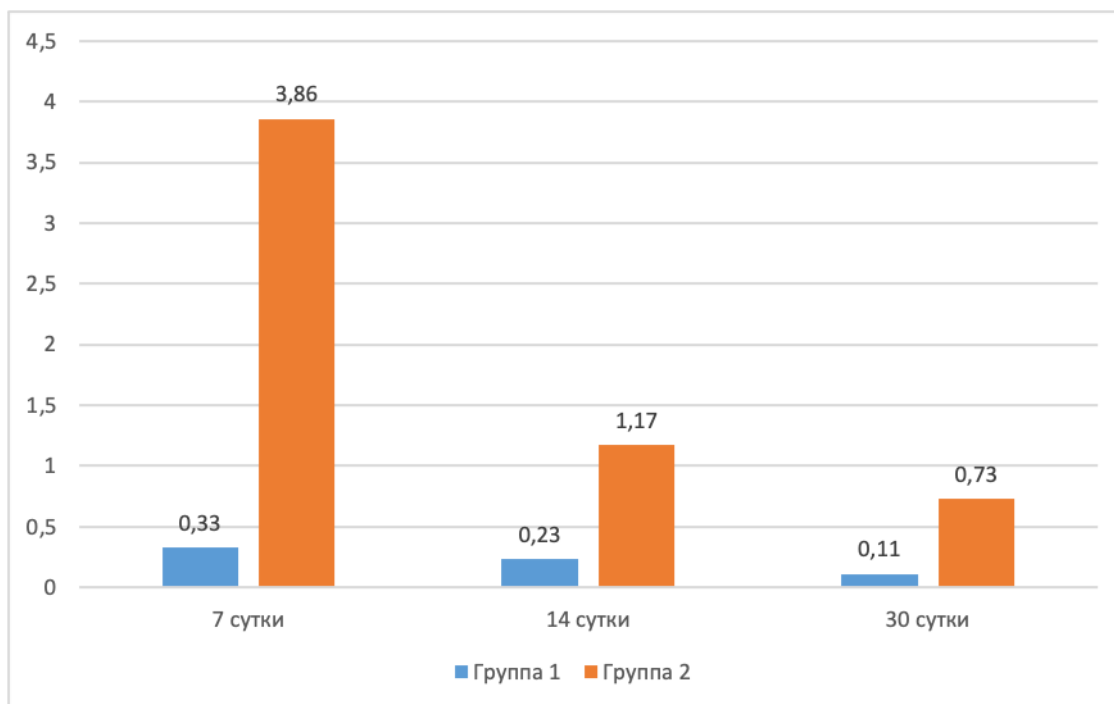


Рисунок 3.1 – Динамические изменения средних значений концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови экспериментальных животных, мг/л (критерий  $t_7=-46,3, t_{14}=-26,0, t_{30}=-14,9, p<0,0001$ )

Наибольшие значения концентрации этого маркера достигала на 7-е сутки, далее отмечалась четкая тенденция к постепенному снижению к 30-м суткам. Однако, в средних значениях содержания С-реактивного белка наблюдались существенные различия между группами экспериментальных животных.

В группе 1 на 7-е сутки средний уровень изучаемого маркера составил  $0,33 \pm 0,03$  мг/л, на 14-е –  $0,23 \pm 0,03$  мг/л, на 30-е сутки –  $0,11 \pm 0,02$  мг/л, достигнув, фактически, предоперационного уровня. Важно отметить, что в группе 1 за весь период наблюдения уровень С-реактивного белка не превысил референсного значения  $<3$  мг/л [160].

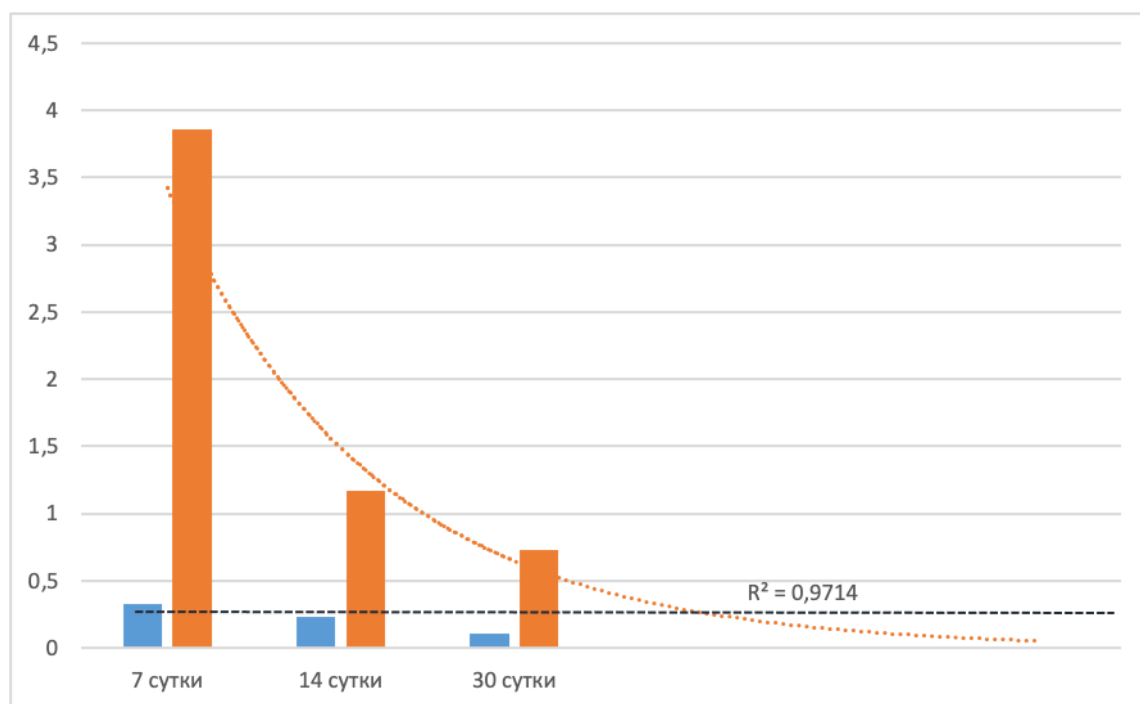
В группе 2 наблюдалась следующая картина: на 7-е сутки средний уровень С-реактивного белка в сыворотке крови повысился до  $3,86 \pm 0,43$  мг/л, превысив референсное значение. На 14-е сутки уровень снизился до  $1,17 \pm 0,2$  мг/л, вернувшись в пределы референсного диапазона, но превышая исходные значения. На 30-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства уровень С-реактивного белка составил  $0,73 \pm 0,16$  мг/л, по-прежнему превышая предоперационный уровень. Средние значения содержания С-реактивного белка в сыворотке крови экспериментальных животных достоверно различались между группами. Соответствующие значения t-критерия составили: 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 ( $p < 0,0001$ ).

Для углубленного изучения динамики уровня С-реактивного белка построена экспоненциальная линия тренда с прогнозом на 3 временных периода (Рисунок 3.2). Это дает дополнительную возможность оценить перспективу сохранения рисков инфекционно-воспалительных осложнений.

Сделанный прогноз является высокоточным, так как достоверность аппроксимации приближается к единице ( $R^2 = 0,9411$ ). Как следует из графиков, снижение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови экспериментальных животных из группы 2 до среднего уровня группы 1 будет продолжаться два временных периода, то есть порядка 2 недель. Таким образом, при использовании неподготовленного сосудистого матрикса для пластики дефекта белочной



оболочки полового члена отмечается активная воспалительная реакция в течение, как минимум, одной недели. Затем имеет место снижение активности процесса в течение 4-х недель. Однако, даже вялотекущая воспалительная реакция чревата негативными последствиями, так как создает благоприятный фон для различных (прежде всего – инфекционно-воспалительных) осложнений.



Горизонтальная прерывистая линия соответствует среднему значению уровня маркера для группы 1 – 0,22 мг/л за весь период наблюдения.

Рисунок 3.2 – Прогностический тренд динамических изменений средних значений концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови экспериментальных животных

Итак, в группе 1, где для трансплантации применялся матрикс из децеллюляризированной трупной артерии человека, отмечается незначительное повышение уровня С-реактивного белка в пределах референсного диапазона. Можно утверждать, что воспалительный ответ на данный вид материала выражен минимально. Следовательно, риск послеоперационных осложнений (как инфекционных, так и связанных с изменениями проницаемости и адгезивных

характеристик сосудистой стенки) низкий. В группе 2, где для трансплантации применялся матрикс из трупной артерии человека, отмечается повышение уровня С-реактивного белка выше референсного значения с постепенной нормализацией к 30-м суткам. У экспериментальных животных наблюдался выраженный воспалительный ответ на трансплантированный матрикс из трупной артерии человека. Риск послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений при его применении оцениваем, как высокий.

### **Иммунологические исследования**

В обеих группах экспериментальных животных выполнены иммунологические исследования, включавшие качественную и количественную оценку наличия в биоматериале коллагена I, III и IV типов, а также – анализ активности провоспалительных цитокинов. В результате иммуногистохимического исследования во всех изученных образцах, как на 14-е, так и на 30-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства, отмечена экспрессия коллагена I, III, и IV типов. Отметим, что I тип коллагена является самым распространенным, входящим в состав практически всех органов и тканей. III тип коллагена важен для контекста данного исследования из-за преимущественного расположения в стенках кровеносных сосудов, а IV – из-за расположения в базальных мембранах (это является критичным с точки зрения оценки сохранности биоматериалов, использованных для трансплантации).

Количественная оценка экспрессии проводилась путем подсчета площади иммуноокрашивания на фиксированных срезах. Соответствующие результаты приведены в таблице 3.2.

Площадь иммуноокрашивания для коллагена I типа колебалась в диапазонах 77,0-90,0% (группа 1) и 76,0-89,0% (группа 2); для коллагена III типа – в диапазонах 73,0-85,0% (группа 1) и 72,0-87,0 (группа 2); для коллагена IV типа – в диапазонах 75,0-86,0% (группа 1) и 74,0-81,0% (группа 2). Отмечается более выраженная экспрессия коллагена I типа, чем коллагенов III, и IV типов. Причем эта тенденция была характерна для всех групп и подгрупп экспериментальных животных. Вместе

с тем, значимых статистических различий выявлено не было. Также, не выявлено различий в иммунолокализации и иммуноэкспрессии коллагена всех изучаемых типов между подгруппами 1.1 и 1.2, 2.1 и 2.2 соответственно. То есть срок от момента проведения экспериментального хирургического вмешательства влияния на экспрессию коллагенов всех изучаемых типов не оказывал.

Таблица 3.2 – Количественные показатели экспрессии коллагена у экспериментальных животных

Группа исследования	Площадь иммуноокрашивания, %		
	коллаген I типа	коллаген III типа	коллаген IV типа
Подгруппа 1.1	85,0±5,0	82,0±3,0 83,0±3,0	–
Подгруппа 1.2	80,0±3,0	79,0±6,0	81,0±4,0
Подгруппа 2.1	83,0±6,0	81,0±6,0	79,0±2,0
Подгруппа 2.2	79,0±3,0	76,0±4,0	77,0±3,0

\*  $p > 0,05$ , различия незначимы

Обращает на себя внимание менее интенсивная экспрессия коллагена IV типа в группе 2. Статистической значимости сила различий между группами не достигает, однако зафиксированная тенденция свидетельствует о лучшей сохранности структур децеллюляризированной трупной артерии.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о хорошей биоинтеграции 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 о лучшей сохранности и более активных процессах биоинтеграции децеллюляризированной трупной артерии, использованной в качестве трансплантата для закрытия дефекта белочной оболочки полового члена. В частности, площадь иммуноокрашивания для коллагена I типа в группе 1 была 85,0±5,0 и 80,0±3,0 (в разные временные периоды от момента проведения

экспериментального хирургического вмешательства), а в группе 2 –  $83,0 \pm 6,0$  и  $79,0 \pm 5,0$ . Статистической значимости сила различий между группами не достигает, однако наличие тенденции мы фиксируем.

Изучена активность провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли – альфа, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6). Включенные в исследование цитокины играют ключевую роль в воспалительной реакции и иммунном ответе организма. Значимость ФНО-а состоит во влиянии на функцию эндотелия, в стимулировании синтеза иных цитокинов. Особенно важен ИЛ-1 $\beta$ , так как он определяет степень выраженности реакции организма, но прежде всего – он влияет на клеточный метаболизм и миграцию клеток, фактически «обеспечивая» биоинтеграцию имплантируемых биоматериалов. ИЛ-6 – как ключевой медиатор острой фазы воспаления – влияет на степень выраженности ответ, в том числе, при травматическом повреждении; понимаем, что и хирургическое вмешательство является таковым для организма человека или экспериментального животного. Результаты иммуноферментного анализа представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Динамика экспрессии провоспалительных цитокинов в группах экспериментальных животных, пг/мл

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

До экспериментального хирургического вмешательства базовые уровни всех трех провоспалительных цитокинов в сыворотке крови животных были примерно одинаковы и значимо не различались.

После экспериментального хирургического вмешательства у животных в обеих группах наблюдалась воспалительная реакция, подтверждаемая активностью цитокинов. Различия между базовыми уровнями и уровнями в подгруппах 1.1 и 2.1 закономерно достоверны. В течение срока наблюдения уровни ФНО-альфа, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 закономерно снижались. Выявлены различия внутри каждой группы, в зависимости от сроков, прошедших с момента хирургической операции. Соответствующие значения статистических коэффициентов приведены в таблице 3.4. Постепенное снижение экспрессии провоспалительных цитокинов в послеоперационном периоде, безусловно, очевидное явление. Однако, представляет интерес более детальная оценка динамики этого процесса в группах экспериментальных животных.

Таблица 3.4 – Уровни провоспалительных цитокинов внутри групп экспериментальных животных на 14-е и на 30-е сутки после хирургического вмешательства

Группа исследования	Значения t-критерия		
	Фактор некроза опухоли – альфа	Интерлейкин-1 $\beta$	Интерлейкин-6
Группа 1	-5,713	-15,427	-20,235
Группа 2	-3,523*	-6,896	-12,391

Примечание – различия достоверны  $p < 0,0001$ ; \* – различия достоверны  $p = 0,0011$ .

Отклонения (дельта) от базовых уровней провоспалительных цитокинов в группе 1 составляли на 14-е сутки: для ФНО-альфа – -5,2, для ИЛ-1 $\beta$  – -31,9, для ИЛ-6 – -63,2. На 30-е сутки соответственно -2,8, -6,1, -39,1. Отклонения (дельта) от базовых уровней провоспалительных цитокинов в группе 2 составляли на 14-е

сутки: для ФНО-альфа – -5,5, для ИЛ-1 $\beta$  – -37,7, для ИЛ-6 – -65,4. На 30-е сутки соответственно -4,3, -15,1, -51,5. Очевидна тенденция сохранения на 30-е сутки более существенного отклонения от базового уровня для всех провоспалительных цитокинов в группе 2. Это важная тенденция, которая требует углубленного статистического анализа.

Различия уровней ФНО-альфа, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 между подгруппами 1.1 и 2.1 не достигали статистической значимости. То есть, вне зависимости от типа биоматериала, использованного для пластики дефекта белочной оболочки полового члена у экспериментальных животных, воспалительная и иммунная реакция на 14-е сутки была примерно одинаковой. Однако, на 30-е сутки ситуация изменилась.

В группе 2 в этот период отмечается сохранение более высоких уровней содержания провоспалительных цитокинов, причем различия с группой 1 достигают статистически значимы.

В подгруппе 1.2 уровень ФНО-альфа стал составлять  $3,5 \pm 0,8$  пг/мл, в подгруппе 2.2 –  $5,1 \pm 0,6$  пг/мл, различия приобрели статистическую достоверность ( $t=7,155$ ,  $p<0,0001$ ).

Аналогичная ситуация имеет место для интерлейкина-1 $\beta$ . Так в подгруппе 1.1 его уровень составлял  $79,2 \pm 6,5$  пг/мл против  $82,9 \pm 7,3$  пг/мл в подгруппе 1.2 без значимых различий. А в подгруппе 1.2 уровень ИЛ-1 $\beta$  снизился более существенно, до  $53,4 \pm 3,7$  пг/мл, в то время, как в подгруппе 2.2 – только до  $60,3 \pm 13,4$  пг/мл. Теперь различия стали статистически достоверны ( $t=2,220$ ,  $p=0,0325$ ).

Такая же ситуация отмечена для различий уровней интерлейкина-6. В подгруппе 1.2 его уровень опустился до  $41,2 \pm 3,4$  пг/мл, а в подгруппе 2.2 – лишь до  $53,4 \pm 2,2$  ( $t= 13,473$ ,  $p<0,0001$ ).

Для более наглядного отображения выявленных зависимостей составлены графики динамики уровней провоспалительных цитокинов (Рисунок 3.3).

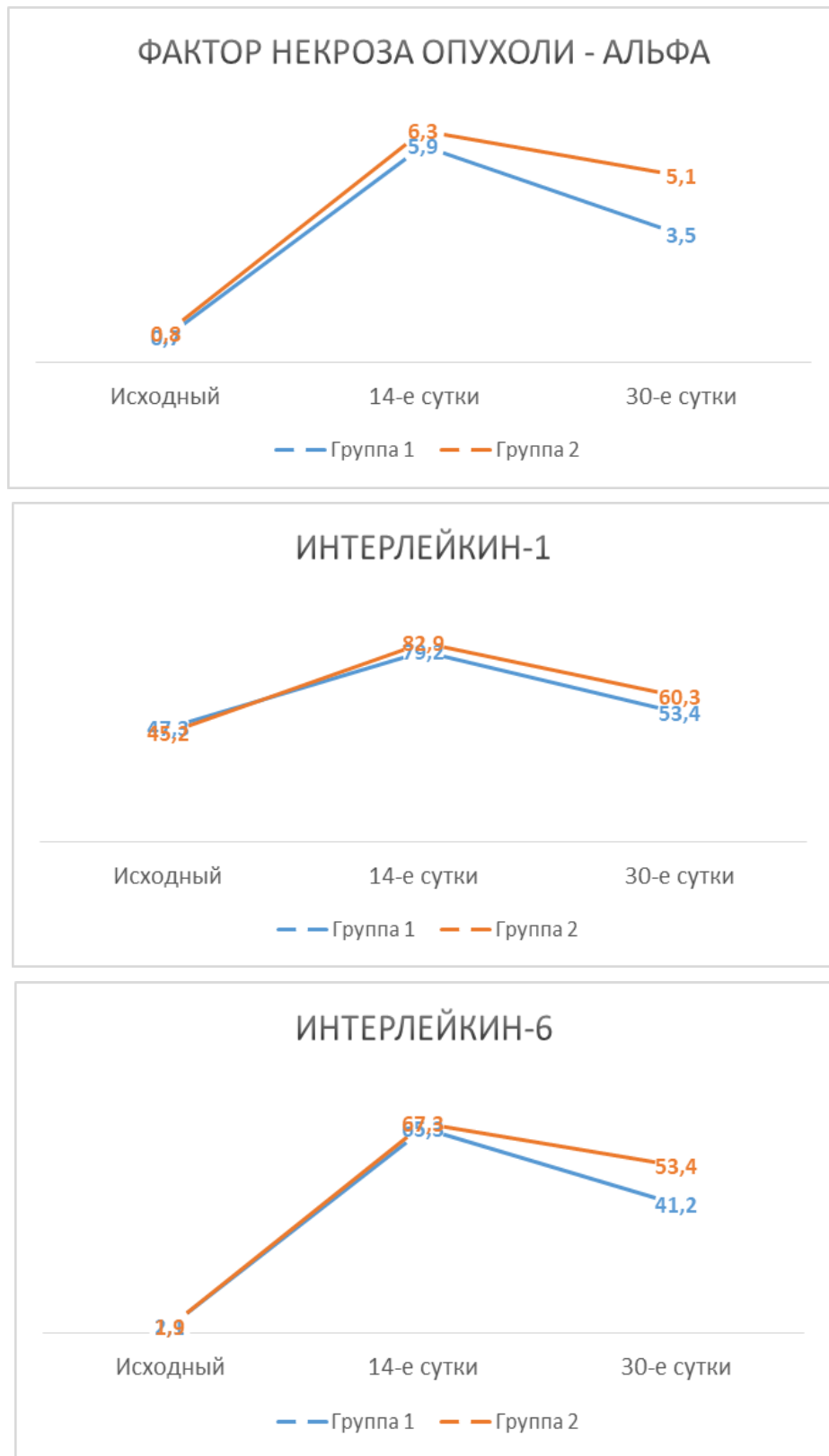


Рисунок 3.3 – Динамика уровней провоспалительных цитокинов в группах экспериментальных животных (пг/мл). Различия между группами достоверны на 30-е сутки после хирургического вмешательства ( $t=7,155, p<0,0001, t=2,220, p=0,0325, t=13,473, p<0,0001$ )

Таким образом, 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 $\beta$  и интерлейкина-6. 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, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в группах экспериментальных животных подтверждают лучшую биологическую совместимость децеллюляризованного биоматериала.

### **Лучевые и функциональные исследования**

Эректильная функция у животных, перенесших экспериментальное хирургическое вмешательство, была изучена через 3 месяца посредством кавернозографии и кавернозометрии. В обеих подгруппах отмечалось гомогенное заполнение кавернозных тел контрастным веществом. Отмечался некоторый венозный отток, однако существенного влияния он не имел. У 4 (20,0%) экспериментальных животных из подгруппы 2.3 фиксировался свободный пассаж контрастного вещества по кавернозным телам, но на стороне хирургического вмешательства имела девиация полового члена. Также, у 1 (5,0%) животного подгруппы 1.3 и 3 (15,0%) подгруппы 2.3 отмечен блок на уровне искусственного дефекта белочной оболочки.



Кавернозометрия позволяла определить сосудистое давление в кавернозных телах после эрекции, вызванной папаверином (Рисунок 3.4).

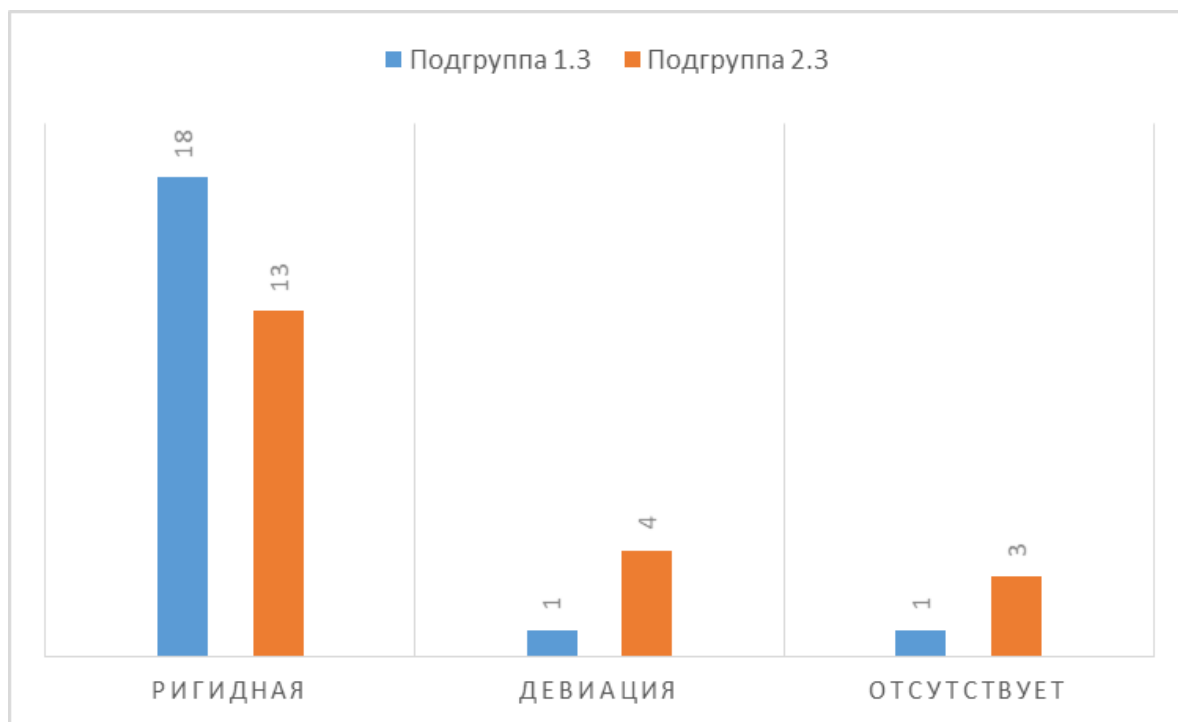
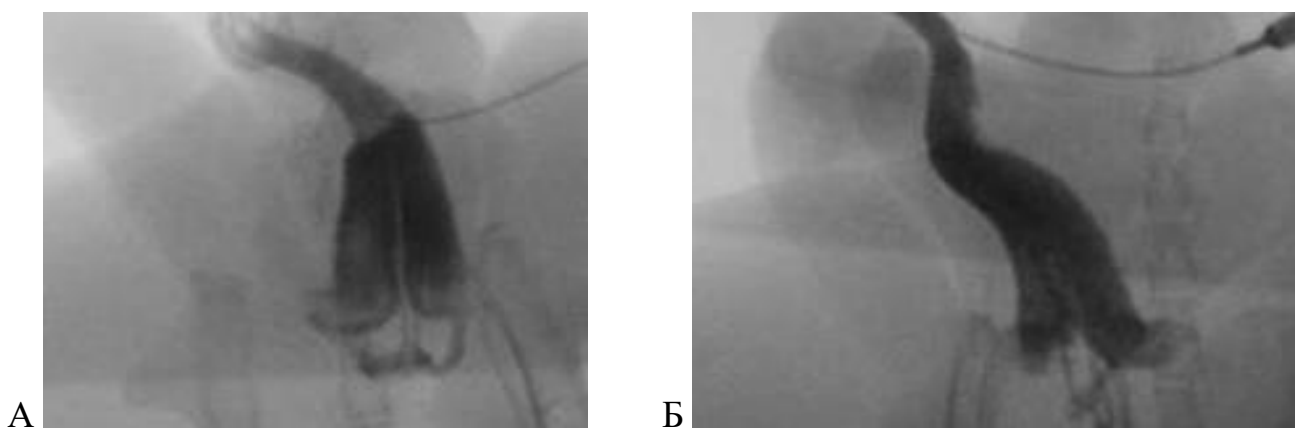


Рисунок 3.4 – Состояние эректильной функции в группах экспериментальных животных

Полученные результаты представлены на диаграмме (Рисунок 3.5). Максимальный уровень давления у животных в подгруппе 1.3 был  $205,2 \pm 13,9$  мм рт. ст., в подгруппе 2.3 –  $195,7 \pm 28,7$  мм рт. ст. Статистической значимости различия между группами не достигали ( $p=0,1082$ ). В пятиминутный период наблюдения фазы полной и ригидной эрекции достигли 90,0% (18) животных из подгруппы 1.3 и 65,0% (13) животных из подгруппы 2.3. У 15,0% (3) животных из подгруппы 2.3 на фоне пиковой эрекции произошла перфорация в области имплантата. В подгруппе 1.3 нарушения структурной целостности тканей в области хирургического вмешательства зафиксированы у 1 (5,0%) животного. Полагаем, что перфорация связана с процессами фиброза в кавернозных телах.

Некоторая девиация полового члена зафиксирована у 1 (5,0%) животного в подгруппе 1.3, в то время как в подгруппе 2.3 такое явление отмечено у 4 (20,0%) экспериментальных животных.



А – подгруппа 1.3; Б – подгруппа 2.3.

### Рисунок 3.5 – Примеры результатов кавернозографии

После экспериментального хирургического вмешательства 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 имплантата 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.

Для объективизации и уточнения степени различий между подгруппами экспериментальных животных 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 этой 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.

По результатам сравнительного изучения данных лабораторного мониторинга, лучевых и функциональных исследований, замещение искусственного дефекта белочной оболочки полового члена матриксом из децеллюляризированной трупной артерии человека представляется более клинически безопасным.

### **3.1.2 Результаты морфологических исследований**

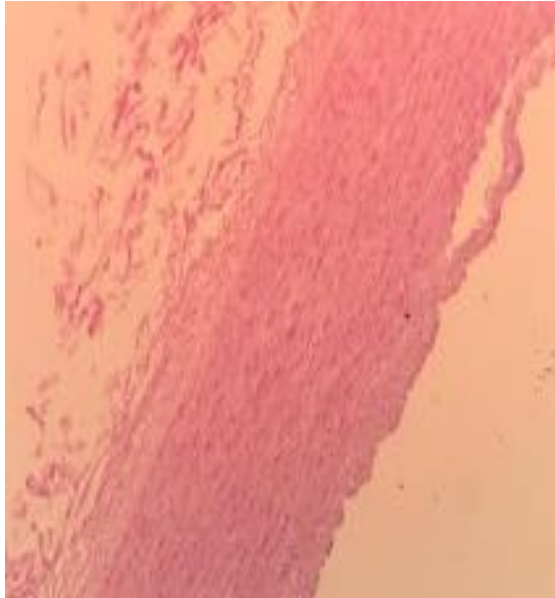
Гистологическое исследование микропрепаратов трансплантатов (децеллюляризированной трупной артерии человека и матрикса из трупной артерии человека) выполнено перед экспериментальной операцией, далее на 14-е и 30-е сутки после вмешательства.

#### **Оптическая микроскопия**

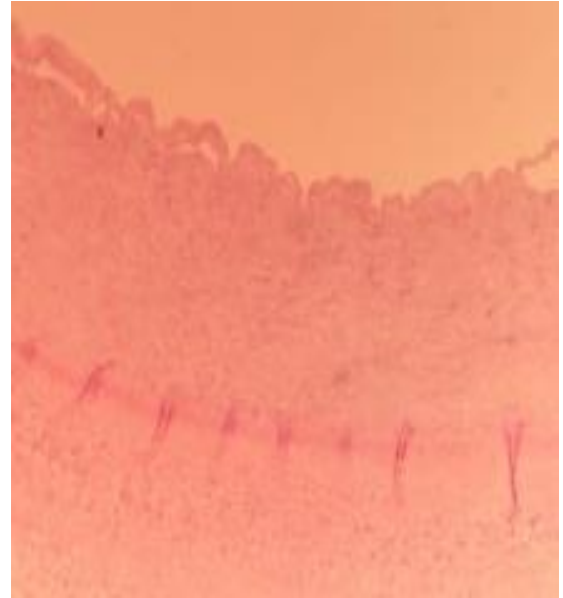
При окраске гематоксилином и эозином на микропрепаратах, подготовленных до хирургического вмешательства, не выявляется каких-либо значимых гистологических различий.

Однако, различия выявляются при окраске по Маллори. В частности, в стенке децеллюляризированной трупной артерии отмечаются последствия воздействия

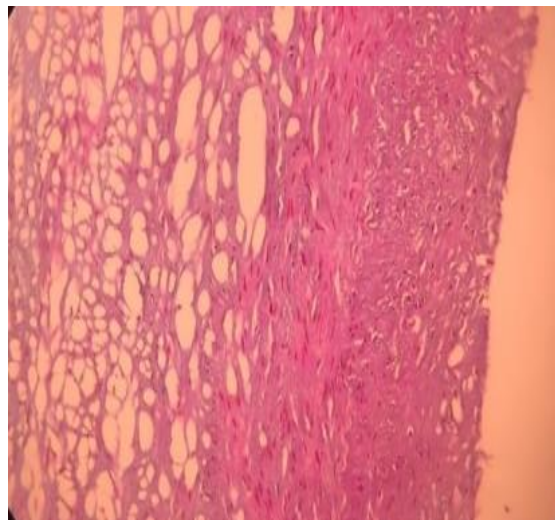
ферментов (в процессе подготовки этого материала) в виде фрагментации эластической мембраны. В стенке матрикса из трупной артерии человека мембрана визуализируется четко, хорошо просматривается на всем протяжении (Рисунок 3.6).



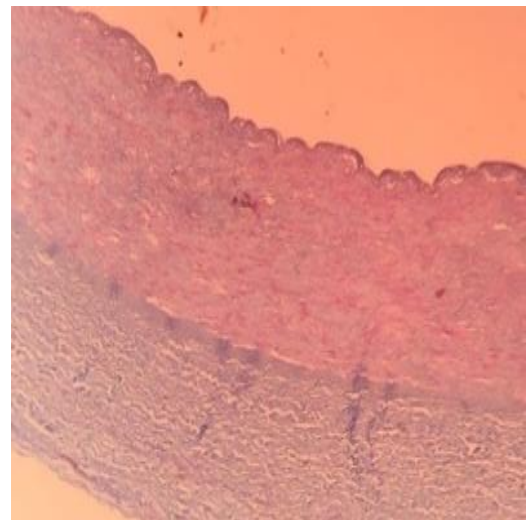
А



Б



В

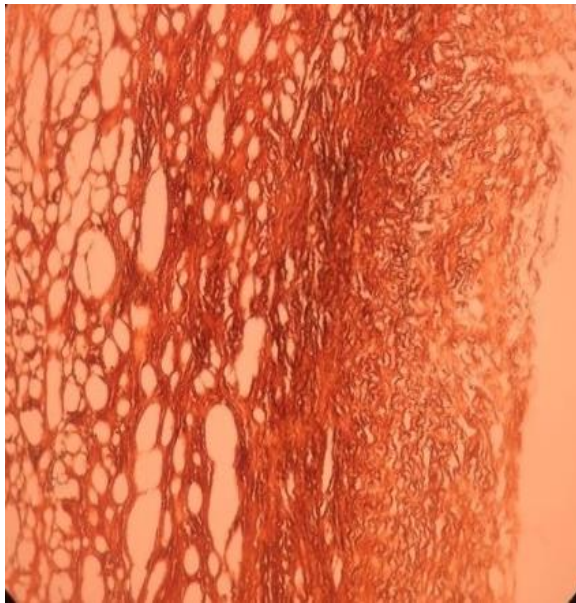


Г

Окраска гематоксилином и эозином: А – децеллюляризованная трупная артерия человека; Б – матрикс из трупной артерии человека. Окраска по Маллори: В – децеллюляризованная трупная артерия человека; Г – матрикс из трупной артерии человека.

Рисунок 3.6 – Гистологическое исследование микропрепаратов трансплантатов, состояние перед экспериментальным вмешательством (×400)

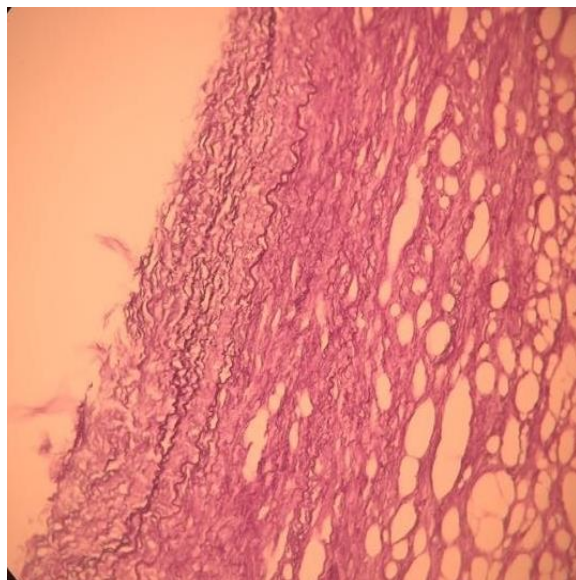
В целом, аналогичные результаты дало изучение микропрепаратов, подготовленных с применением гистохимической реакции по Вейгерту и с окраской по Гомори. В последнем случае в стенке матрикса из трупной артерии человека отмечалась плотная ретикулярная и коллагеновая сеть. В децеллюляризованном матриксе такой картины не наблюдалось (Рисунок 3.7).



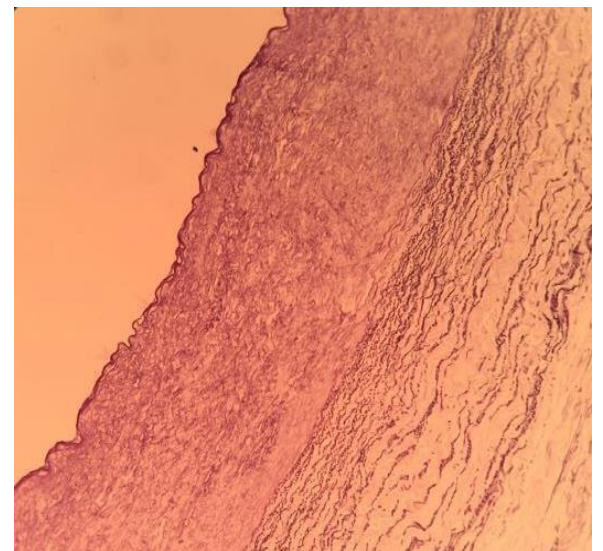
А



Б



В



Г

Окраска по Вейгерту: А – децеллюляризованная трупная артерия человека; Б – матрикс из трупной артерии человека. Окраска по Гомори: В – децеллюляризованная трупная артерия человека; Г – матрикс из трупной артерии человека.

Рисунок 3.7 – Гистологическое исследование микропрепаратов трансплантатов, состояние перед экспериментальным вмешательством (×400)



Таким образом, перед экспериментальным хирургическим вмешательством матрикс из трупной артерии человека имеет лучшую сохранность структурных элементов, благодаря отсутствию предварительной обработки (за исключением криоконсервации).

На 14-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства животные из подгрупп 1.1 и 2.1 выведены из эксперимента. В соответствии с методиками, подробно описанными в главе 2, выполнены морфологические исследования.

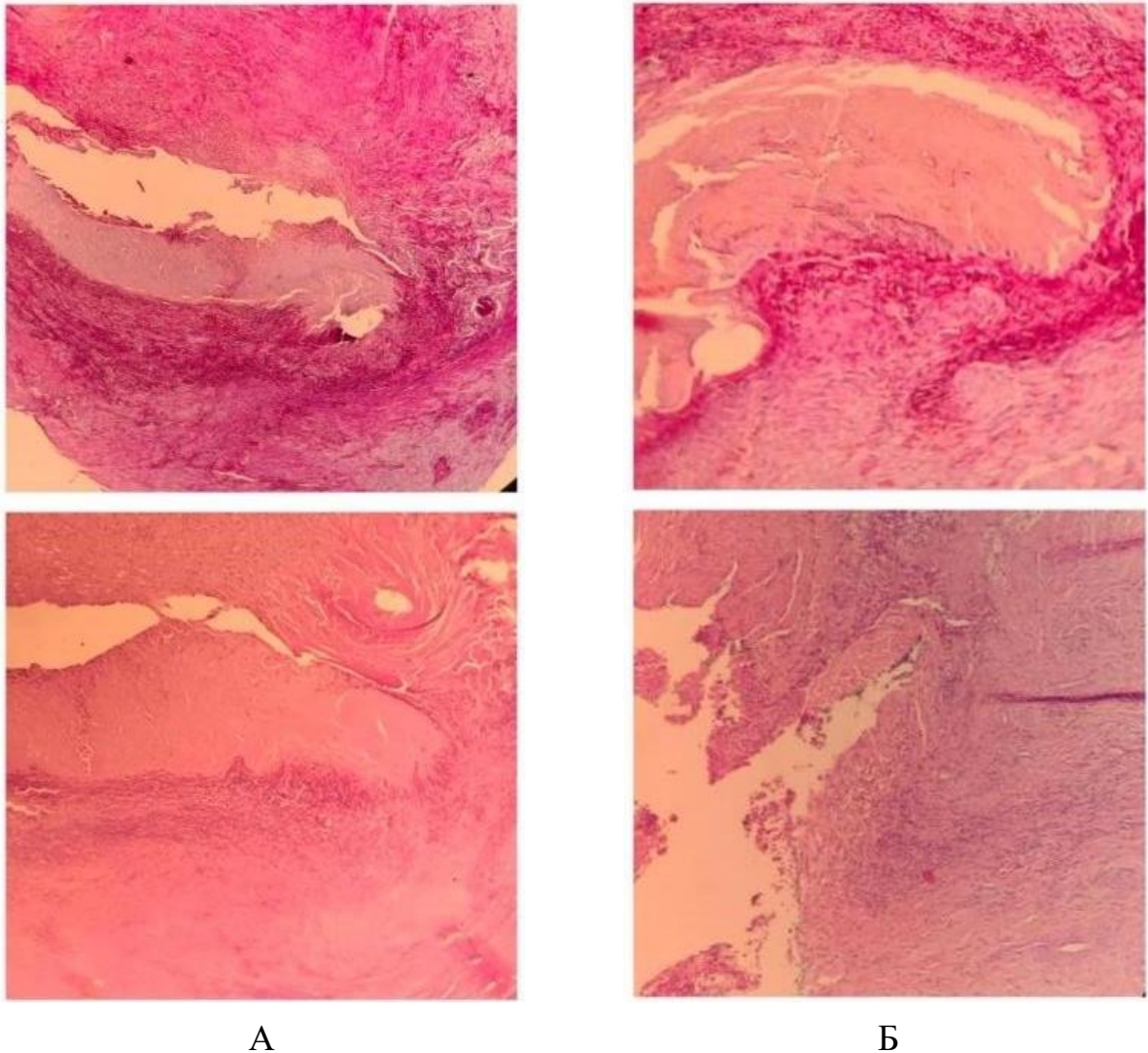
У экспериментальных животных обеих подгрупп вокруг имплантированного материала выявлена воспалительная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью гранулоцитов. Примечательно, что морфологических отличий между группами в этот период не выявлено (независимо от применяемых методов окраски и гистохимических реакций). Однако, имело место явное различие в распространенности и выраженности воспалительной инфильтрации у экспериментальных животных разных групп (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Выраженность воспалительно-клеточной инфильтрации после экспериментального вмешательства (результаты морфологического исследования)

Период наблюдения	Группы	Выраженная		Умеренно-выраженная		Слабо выраженная	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
14 сутки	подгруппа 1.1	16	80,0	2	10,0	2	10,0
	подгруппа 2.1	17	85,0	3	15,0	0	0,0
30 сутки	подгруппа 1.2	0	0,0	4	20,0	16	80,0
	подгруппа 2.2	4	20,0	14	70,0	2	10,0

Примечание – различия между подгруппами достоверны ( $R=0,71$   $p<0,05$ ).

Так, в группе 1 (подгруппа 1.1) выраженная воспалительная инфильтрация отмечена в 80,0% (16) случаев, умеренно-выраженная – в 10,0% (2), слабо выраженная – также у 10,0% (2) экспериментальных животных. В группе 2 (подгруппа 2.1) ситуация отличалась: выраженная инфильтрация была у 85,0% (17) экспериментальных животных, умеренно-выраженная – у 15,0% (3) (Рисунок 3.8).



Окраска гематоксилином и эозином: А – децеллюляризованная трупная артерия человека;  
Б – матрикс из трупной артерии человека.

Рисунок 3.8 – Гистологическое исследование микропрепаратов трансплантатов, состояние на 14-е сутки после экспериментального вмешательства (×400)

Таким образом, на 14-е сутки после операции в обеих группах наблюдалась воспалительная лимфогистиоцитарная инфильтрация, при этом в подгруппе 2.1 степень ее выраженности была выше.

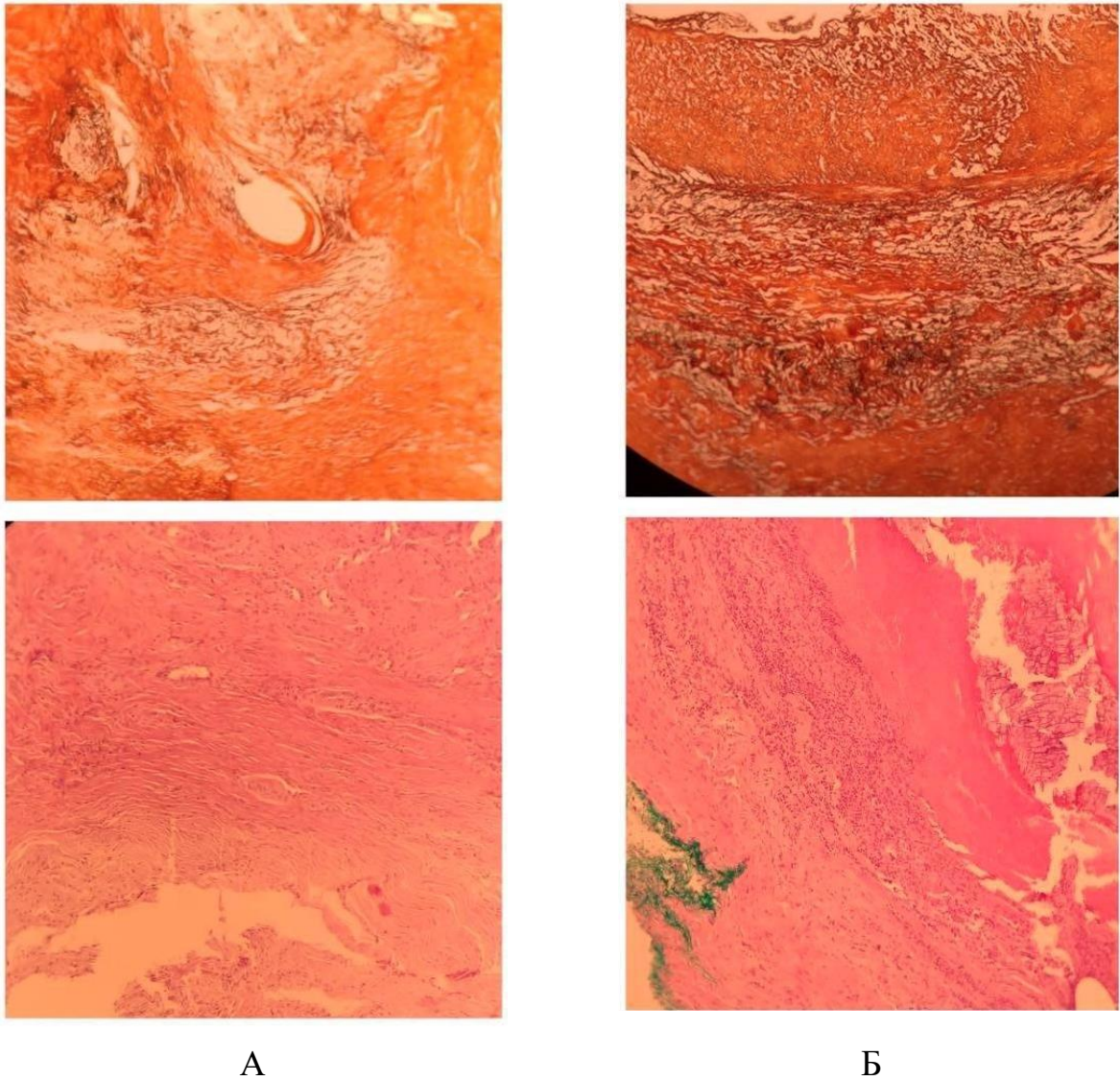
На 30-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства животные из подгрупп 1.2 и 2.2 выведены из эксперимента. В соответствии с методиками, подробно описанными в главе 2, выполнены морфологические исследования.

У экспериментальных животных в подгруппах 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.

Умеренно-выраженная инфильтрация отмечена у 20,0% (4) экспериментальных животных, слабо выраженная – у 80,0% (16). Напротив, в подгруппе 2.2 у 20,0% (4) экспериментальных животных сохранялась выраженная воспалительная инфильтрация, умеренно-выраженная – у 70,0% (14), слабо выраженная – у 10,0% (2).





Окраска гематоксилином и эозином: А – децеллюляризованная трупная артерия человека;  
 Б – матрикс из трупной артерии человека.

Рисунок 3.9 – Гистологическое исследование микропрепаратов трансплантатов, состояние на 30-е сутки после экспериментального вмешательства ( $\times 400$ )

Таким образом, на 30-е сутки после операции в подгруппе 1.2 фиксировалась хорошая адаптация материала трансплантата, а в подгруппе 2.2 сохранялась значимая воспалительно-клеточная инфильтрация. Сводные данные о структуре выраженности воспалительно-клеточной инфильтрации после экспериментального вмешательства в подгруппах представлена на рисунке 3.10.

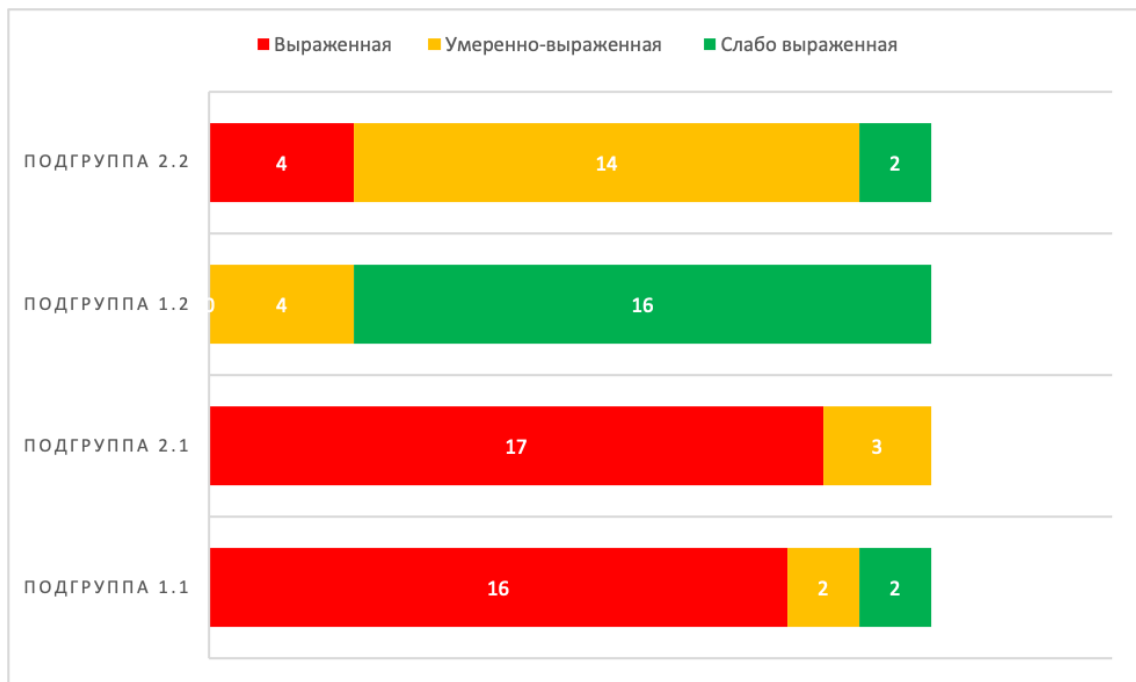


Рисунок 3.10 – Соотношение выраженности воспалительно-клеточной инфильтрации на 14-е и 30-е сутки после экспериментального вмешательства в группах исследования, абс. ( $R=0,71$   $p<0,05$ )

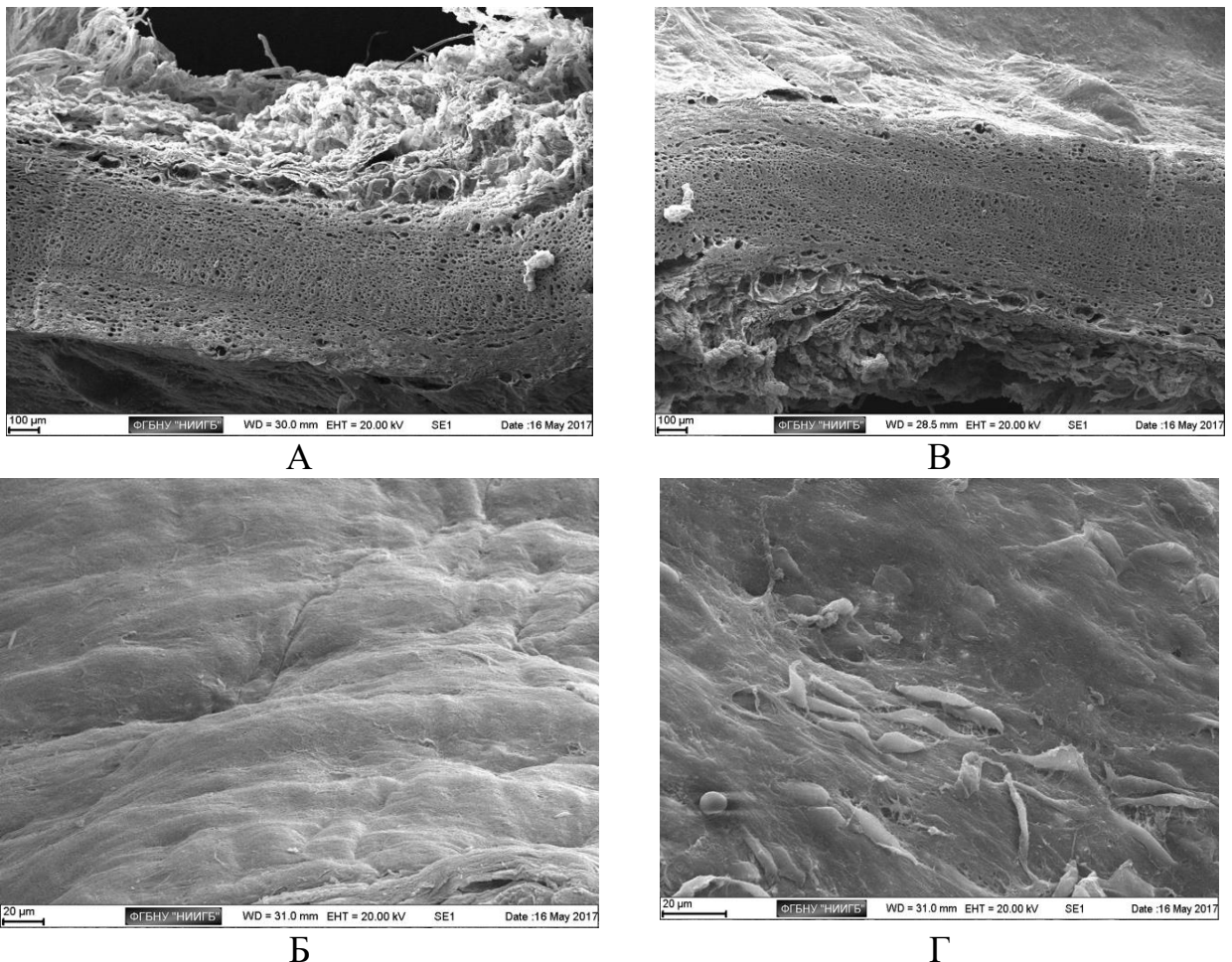
На 14-е сутки в обеих подгруппах (1.1 и 2.1) явно преобладала выраженная реакция. В подгруппе 2.1 отсутствовали случаи слабой выраженности, имевшиеся в подгруппе 1.1. На 30-е сутки ситуация изменилась. В подгруппе 1.2 ситуации выраженной реакции исчезли, полностью преобладали случаи со слабой воспалительно-клеточной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

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 инфекционно-воспалительных осложнений, патологических реакций из-за повреждения сосудистой стенки, а в отдаленном периоде – некробиоза, патологической кальцинации, иных дегенеративных процессов.

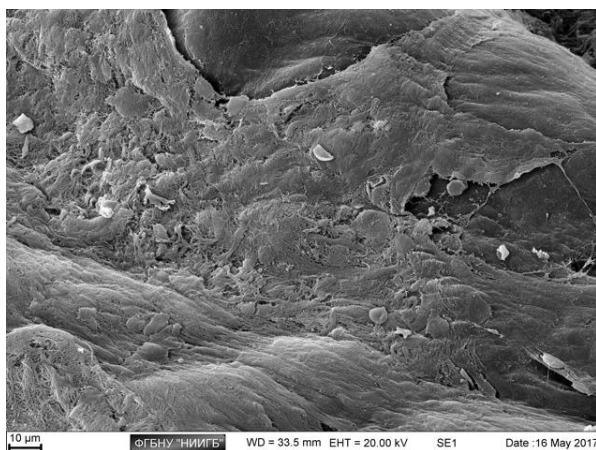
### Электронная микроскопия

При выполнении исследования получена хорошо распознаваемая клеточная структура и элементы ультраструктуры на всех изображениях (Рисунки 3.11-3.13) [18, 28].

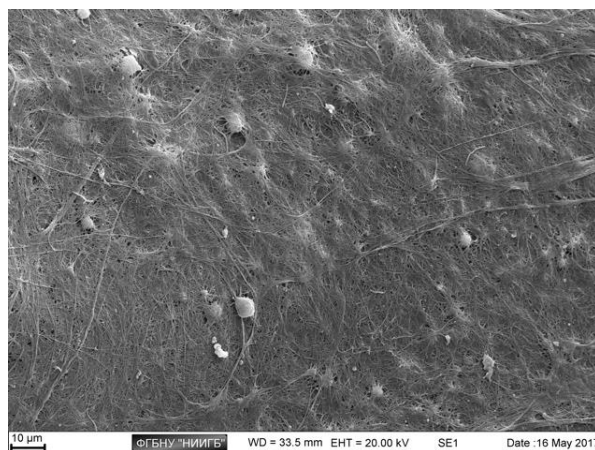


Децеллюляризованная трупная артерия человека: А – срез; Б – эндотелиальная выстилка, клетки отсутствуют; Матрикс из трупной артерии человека: В – срез; Г – эндотелий.

Рисунок 3.11 – Микрофотограммы трансплантатов, состояние перед экспериментальным вмешательством



А

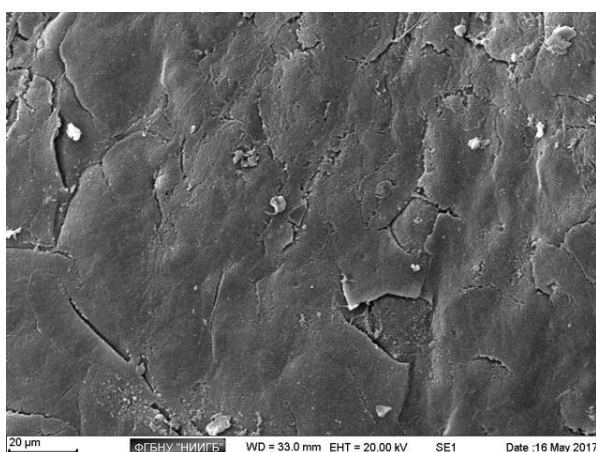


Б

А – децеллюляризованная трупная артерия человека;

Б – матрикс из трупной артерии человека.

Рисунок 3.12 – Микрофотограммы трансплантатов, состояние на 14-е сутки после экспериментального вмешательства



А



Б

А – децеллюляризованная трупная артерия человека;

Б – матрикс из трупной артерии человека (тотальный фиброз).

Рисунок 3.13 – Микрофотограммы трансплантатов, состояние на 30-е сутки после экспериментального вмешательства

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 слайд-феномену. Последний рассматривается как прямой предвестник тромбозов, вследствие последовательных процессов адгезии, агрегации и агглютинации форменных элементов крови, разделения крови на клеточные конгломераты и плазму.

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.

Данные, полученные в ходе эксперимента, можно обобщить в следующих положениях.

Использование децеллюляризированной трупной артерии человека в качестве трансплантата при закрытии дефекта белочной оболочки полового члена:

1. Сопровождается краткосрочной и низкоинтенсивной воспалительной реакцией после операции.
2. Отличается низким риском осложнений различного генеза, включая инфекционные и тромботические.

Эти утверждения подтверждаются выявленными у экспериментальных животных подгрупп 1.1 и 1.2 (в сравнении с подгруппами 2.1 и 2.2) особенностями, а именно:

1. Сохранением уровня содержания С-реактивного белка в плазме крови в пределах референсного диапазона с незначимым подъемом и быстрым снижением ( $p < 0,0001$ ).



2. Явным снижением выраженности воспалительно-клеточной инфильтрации с минимизацией проявлений к 30-м суткам ( $p < 0,05$ ).

Более того, при анализе клеточной структуры и элементов ультраструктуры у экспериментальных животных в подгруппах 2.1 и 2.2 выявлены признаки тромбозов и фиброза. То есть при использовании матрикса из трупной артерии человека (без предварительной подготовки, за исключением криоконсервации) явно высоки риски послеоперационных осложнений.

На модели экспериментальных животных пластика дефекта белочной оболочки полового члена посредством децеллюляризированной трупной артерии человека достоверно отличается минимальными рисками осложнений и отторжения трансплантируемого материала.

Таким образом, нами доказано, что децеллюляризированный сосудистый матрикс имеет оптимальные характеристики как материал для гетеротрансплантации в контексте хирургического замещения дефекта белочной оболочки полового члена. На модели экспериментальных животных показана его отличная биосовместимость и адаптация *in vivo*. Вместе с тем, с позиции обоснования дальнейшего применения данного биоматериала для аллотрансплантации человеку, требуется оценка клинической безопасности. Изучению данного вопроса посвящен следующий подраздел.

### **3.2 Оценка клинической безопасности**

Для обоснования применимости децеллюляризированного сосудистого матрикса в качестве материала для пластики дефекта белочной оболочки полового члена необходимо оценить безопасность этого биоматериала с клинической точки зрения. На этапе экспериментального исследования это можно сделать путем вычисления стандартизированных показателей, используемых при анализе результатов клинических исследований. К таким показателям относятся отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР). Первый показатель выражает насколько отсутствие или наличие данного исхода связано с присутствием или

отсутствием некоего фактора в конкретной выборке (группе). Второй представляет собой отношение вероятности наступления определенного исхода у объектов основной группы исследования по отношению к контрольной группе. Указанные показатели широко применяются в рамках концепции медицины, основанной на доказательствах. Их вычисление даже на этапе экспериментального исследования обеспечивает стандартизацию и воспроизводимость результатов диссертации в последующих научных работах.

В качестве исхода, точнее события, нами приняты:

1. Степень выраженности воспалительно-клеточной инфильтрации как морфологический признак интенсивности воспаления и степени рисков связанных осложнений.
2. Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови относительно референсного значения, как лабораторный признак наличия воспаления и степени рисков связанных осложнений, в том числе инфекционных.

В первом случае выраженная и умеренно-выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация рассматривается нами как отрицательное событие (исходов), слабо выраженная – как положительное. Соответствующая структура событий (исходов) представлена в таблице 3.6. Расчет показателя отношения шансов произведен для данных на 14-е и 30-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства как для отрицательного, так и для положительного события (исхода). Результаты представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.6 – Структура событий (исходов) в группах исследования

Период наблюдения	Группы	Отрицательный		Положительный	
		абс.	%	абс.	%
14 сутки	подгруппа 1.1	18	90,0	2	10,0
	подгруппа 2.1	20	100,0	0	0,0
30 сутки	подгруппа 1.2	4	20,0	16	80,0
	подгруппа 2.2	18	90,0	2	10,0

Таблица 3.7 – Отношение шансов событий (исходов) в группах исследования

Период наблюдения	Отрицательное			Положительное		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
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

На 14-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства структура промежуточных событий (исходов) мало различалась в группах исследований (как уже было показано выше). Однако, на 30-е сутки ситуация изменилась: в подгруппе 1.2 отмечено 80,0% положительных событий, в то время, как в подгруппе 2.2 – только 10,0%.

Отношение шансов наступления отрицательного события на 14-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства составляет 0,1805, а положительного – 5,5405. Оба значения находятся в рамках 95% доверительного интервала, но уровень значимости не соответствует установленному ( $p < 0,05$ ). Это говорит о том, что вероятности наступления того или иного события (исхода) в подгруппах 1.1 и 2.1 примерно одинаковы.

Отношение шансов наступления отрицательного события на 30-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства составляет 0,0278. Значение входит в 95% доверительный интервал, а уровень значимости составляет 0,0001. Из этого следует, что на 30-е сутки развитие отрицательного события (исхода) в подгруппе 2.2 примерно на 30,0% вероятнее, чем в подгруппе 1.2.

В этот же период отношение шансов наступления положительного события составляет 36,0000, что соответствует 95% ДИ при  $p = 0,0001$ . Это очень показательный результат, который свидетельствует, что на 30-е сутки вероятность развития положительного события (исхода) в подгруппе 1.2 в 36 раз достоверно выше, чем в подгруппе 2.1.



Итак, применение децеллюляризованного сосудистого матрикса в качестве материала для пластики дефекта белочной оболочки полового члена в 36 раз достоверно повышает вероятность слабой выраженности воспалительной реакции в послеоперационном периоде; соответственно, повышается вероятность отсутствия осложнений.

Для верификации полученного результата произведен расчет относительного риска отрицательного события (исхода) на 14-е и на 30-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства. Используются данные из таблицы 3.3, результаты расчета представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Относительный риск развития отрицательного события (исхода) в группах исследования

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

В целом, для данного показателя наблюдается примерно аналогичная картина. На 14-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства относительный риск развития отрицательного события (исхода) составляет 0,9000. Значение находится в рамках 95% ДИ, но уровень значимости не соответствует установленному ( $p < 0,05$ ). Соответственно, риск отрицательного события в подгруппах 1.1 и 2.1 примерно одинаков. Однако, в дальнейшем ситуации меняется.

Относительный риск наступления отрицательного события на 30-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства составляет 0,2222 (значение входит в 95% ДИ, при  $p = 0,0009$ ).

Полученный результат говорит о том, что на 30-е сутки риск развития отрицательного события (исхода) в подгруппе 2.1 в 2 раза достоверно выше, чем в подгруппе 1.2.

Итак, применение децеллюляризованного сосудистого матрикса в 2 раза достоверно снижает риск сохранения выраженной и умеренно-выраженной воспалительной реакции через месяц после хирургического вмешательства, соответственно снижаются и риски послеоперационных осложнений, прежде всего – инфекционно-воспалительных.

В втором случае подъем уровня С-реактивного белка в сыворотке крови выше референсного значения рассматривается нами как отрицательное событие (исход), сохранение уровня в пределах референсного диапазона – как положительное. Отметим, что к 14-м суткам и далее уровень С-реактивного белка у экспериментальных животных обеих групп – хотя и значительно различался – тем не менее, находился в пределах референсного диапазона. Поэтому для расчета отношения шансов и относительного риска нами использованы данные лабораторного мониторинга для обеих групп на 7-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства. Соответствующая структура события (исхода) представлена на таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Структура события (исхода) в группах исследования в течение первых 7-и суток после экспериментального хирургического вмешательства

Группы	Отрицательное событие	
	абс.	%
Группа 1	40	0,0
Группа 2	40	100,0

Расчет показателей отношения шансов и относительного риска произведен для данных на 7-е после экспериментального хирургического вмешательства (для отрицательного события (исхода)). Результаты представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Отношение шансов и относительный риск развития отрицательного события (исхода) в группах исследования в течение первых 7-и суток после экспериментального хирургического вмешательства

Параметр	Значение
Отношение шансов	6561,0000
95% ДИ	127,0747; 338751,3424
p	<0,0001
Относительный риск	81,0000
95% ДИ	5,1517; 1273,5509
p	0,0018

На 7-е сутки после экспериментального хирургического вмешательства отношение шансов наступления положительного события составляет 6561,0000, что соответствует 95% ДИ при  $p < 0,0001$ . Значение относительного риска составляет 81,0000, что также соответствует 95% ДИ при  $p = 0,0018$ . Полученные значения свидетельствуют, что после применения децеллюляризованного сосудистого матрикса для пластики дефекта белочной оболочки полового члена в период до 7-и суток шансы на развитие отрицательного события (в виде превышения референсного значения С-реактивного белка) практически стремятся к нулю. А применение неподготовленного сосудистого матрикса с той же целью и в те же сроки – в десятки раз повышает риск развития воспалительной реакции, подтверждаемой лабораторным маркером.

Таким образом, путем расчета стандартизированных показателей отношения шансов развития отрицательного и положительного исхода (события), а также – относительного риска развития отрицательного исхода нами доказана клиническая безопасность децеллюляризованного сосудистого матрикса. Использование этого биоматериала для пластики дефекта белочной оболочки полового члена 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 (при этом все значения ОШ и ОР достоверны  $p=0,0009$ ,  $p\leq 0,0001$ ,  $p=0,0018$ ).

Утверждаем, что доказанные успешная биологическая адаптация и клиническая безопасность децеллюляризованного сосудистого матрикса позволяют беспрепятственно применить его в варианте аллотрансплантации в последующих клинических исследованиях.

Однако, как было показано в главе 1, широкое внедрение данного материала в клиническую практику ограничено отсутствием методик и технологий обеспечения нужного количества трансплантатов для обеспечения бесперебойных производственных процессов. Решению этой задачи будет посвящен следующий раздел.

### **3.3 Экспериментальное обоснование оптимального способа консервации сосудистого матрикса, применяемого для аллотрансплантации**

Применение децеллюляризованного матрикса на основе аллогенного материала открывает широкие возможности по совершенствованию хирургического лечения различных урологических заболеваний. Проблема дефицита сосудистых трансплантатов в практическом здравоохранении должна решаться комплексно. Для масштабного клинического применения этого материала требуется дальнейшее развитие технологий обработки и хранения аллогенных тканей (включая современные протоколы обработки, хранения и криоконсервации сосудистых трансплантатов), а также сопутствующее совершенствование нормативно-правовой базы и поддержку работы биобанков.

С учетом сложности процессов подготовки децеллюляризованного матрикса его изготовление в каждой профильной медицинской организации невозможно. Значит требуется создание биобанков и технологий длительного хранения биоматериала, отвечающих требованиям по сохранению стерильности, морфологических и функциональных свойств, а также – обеспечивающих отсутствие тромбогенного потенциала.

В рамках второго раздела исследования в данной диссертационной работе решается задача по научному обоснованию оптимального протокола консервации аллогенных сосудистых трансплантатов.

Проведено изучение оценки влияния на свойства тканевых трансплантатов консервации при температуре в  $-80^{\circ}\text{C}$  в различных криопротекторах с позиций дальнейшего использования в качестве материала для трансплантации. В качестве тканевых трансплантатов использовали трупную артерию. Указанная выше температура является общепринятой для консервации с применением жидкого азота. Однако такой подход, возможно, создает риски повышения тромбогенности сосудистых трансплантатов. Этот вопрос требует исследования.

В исследовании использован биоматериал в виде 12 трупных артерий. Материал разделен на 4 группы, в трех из которых проведена криоконсервация с применением трех разных способов (группы 2-4). Указанные способы детально описаны в Главе 2. В группу 1 включены нативные трупные артерии, не подвергавшиеся заморозке и использованные в качестве контрольного биоматериала.

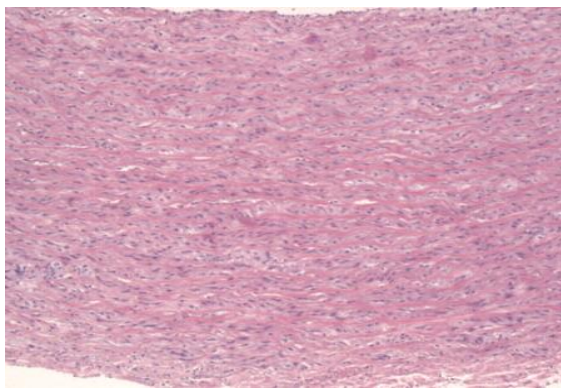
### **Морфологические исследования**

Посредством оптической микроскопии и иммуногистохимических методов проведена качественная оценка сохранности в трупной артерии коллагена I типа.

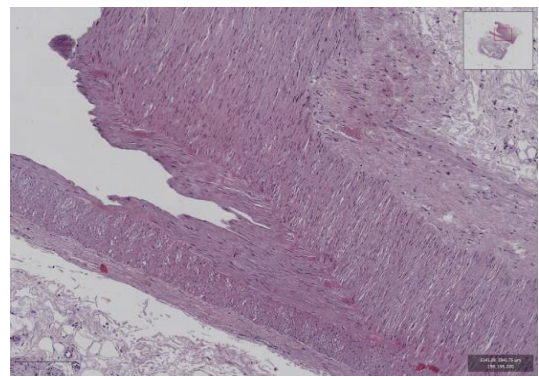
Результаты морфологического исследования микропрепаратов артерии на рисунки 3.14, 3.15.

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.

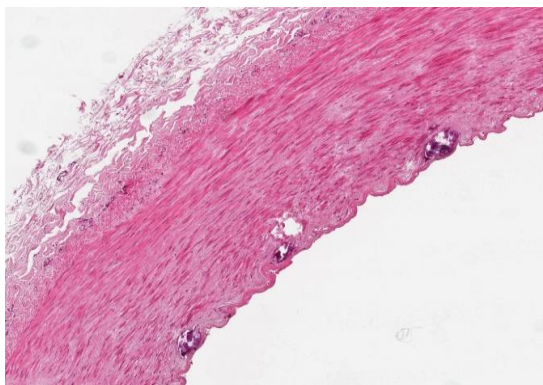
Хромогенное иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к коллагену I типа позволило выявить умеренную интенсивность хромогенного окрашивания на коллаген I типа на фиксированных срезах консервированной сосудистой ткани. Явным образом определяется снижение интенсивности окрашивания препаратов 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.



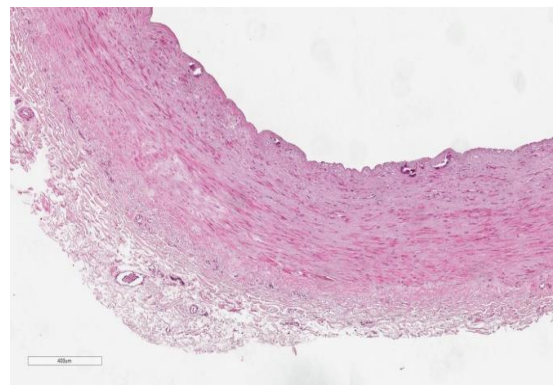
А



Б



В



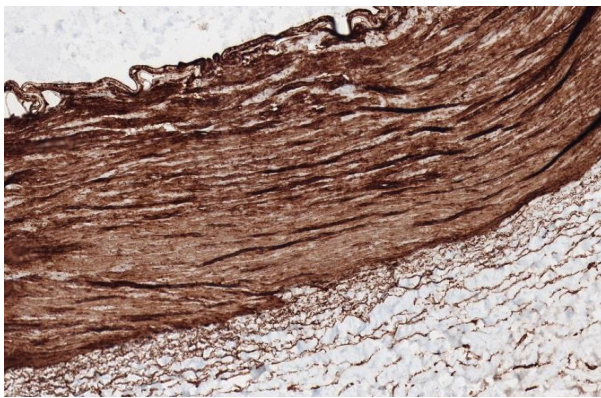
Г

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

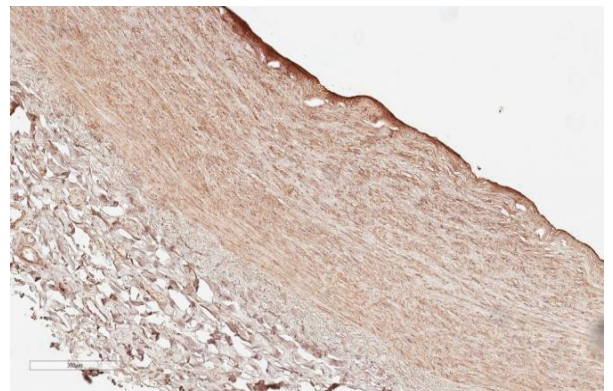
Рисунок 3.14 – Гистологическое исследование микропрепаратов трупной артерии



Подытоживая результаты морфологических исследований можно утверждать следующее. 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  $-80^{\circ}\text{C}$ ) не приводит к существенным изменениям оболочек сосудов и ядер клеток. При использовании иных методов криоконсервации отмечается частичное разволокнение соединительной ткани, а также некрозы.



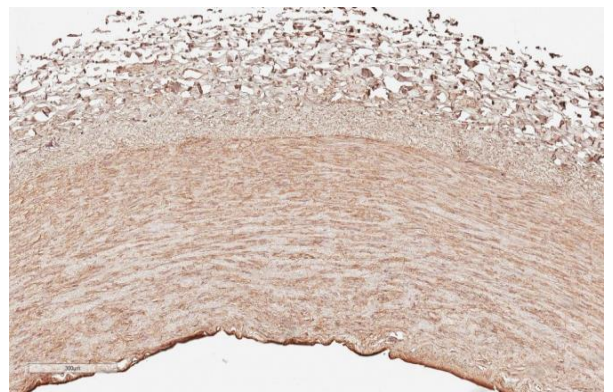
А



Б



В



Г

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

Рисунок 3.15 – Иммуногистохимическое исследование микропрепаратов 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 3.11. Построены графики «напряжение-деформация» (зависимости напряжения, возникающего в сосуде, от его относительной деформации (исходя из средней толщины образца)) (Рисунки 3.16, 3.17).

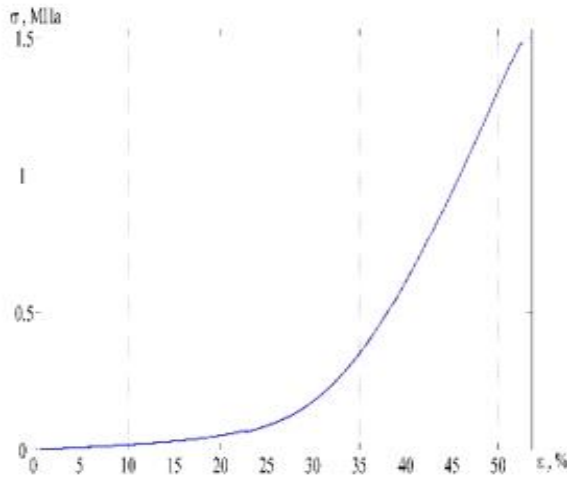
Таблица 3.11 – Результаты оценки упруго-прочностных свойств артерий пупочного канатика в группах исследования

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

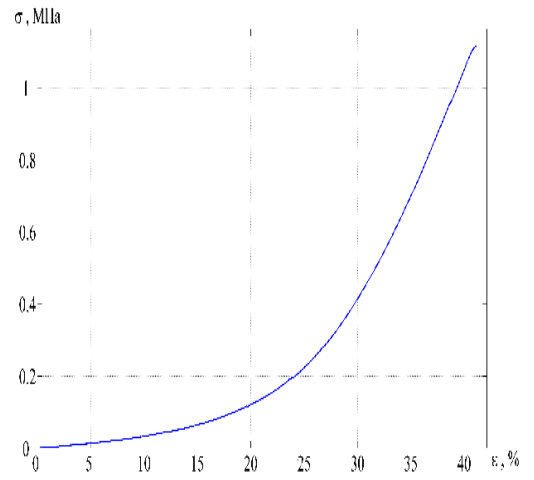
Полученные результаты свидетельствуют о том, что упруго-прочностные свойства биоматериала из группы 1 типичны для нативных сосудов, а биоматериала из групп 2, 3 и 4, в целом, сопоставимы с соответствующими параметрами нативных сосудов, хотя и уступают им. Средние значения изучаемых биомеханических характеристик представлены на рисунке 3.18. Среднее значение модуля Юнга (характеристики биоматериала сопротивляться



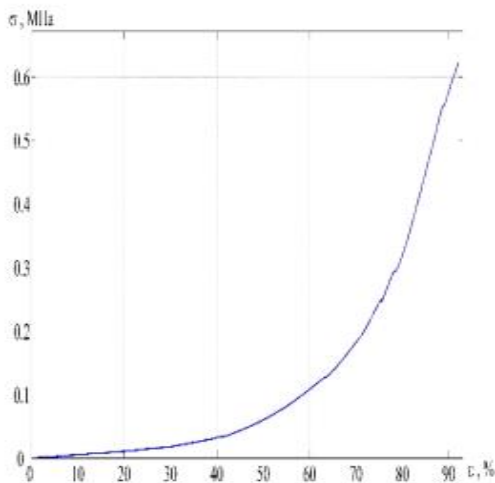
растяжению, сжатию при упругой деформации) было максимальным в группе 1 (6,9 МПа), минимальным – в группе 4 (0,8 МПа).



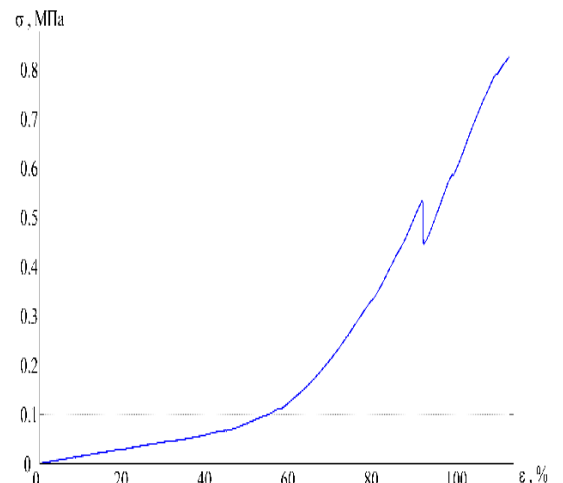
А



Б



В

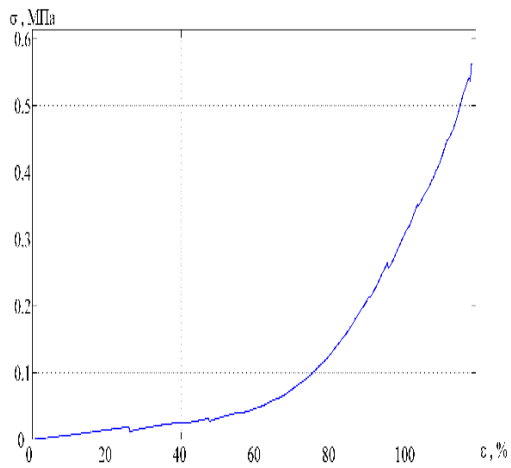


Г

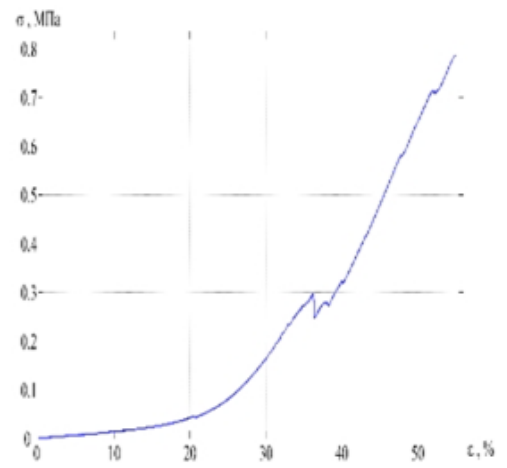
А – группа 1, препарат № 1; Б – группа 1, препарат № 2;

В – группа 2, препарат № 1; Г – группа 2, препарат № 2.

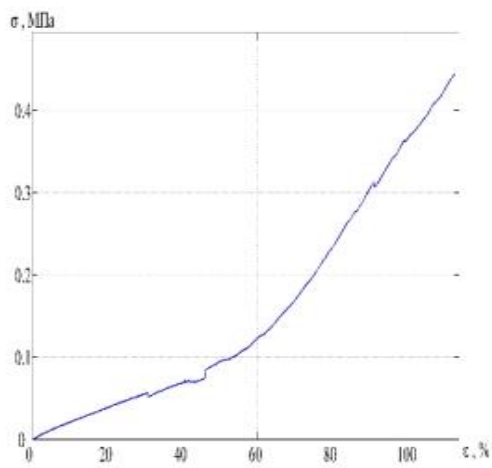
Рисунок 3.16 – Графики «напряжение-деформация» (пояснение в тексте)  
для артерий в группах исследования 1 и 2



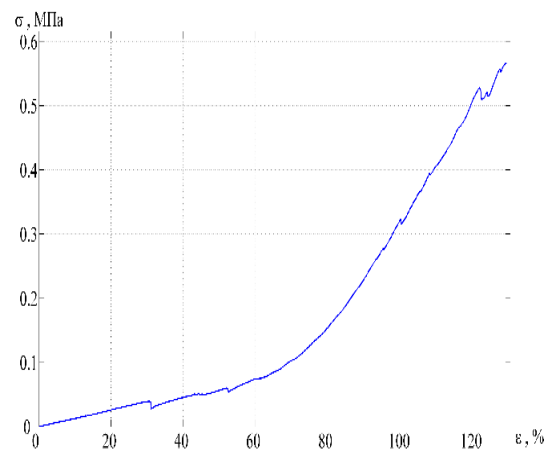
А



Б



В

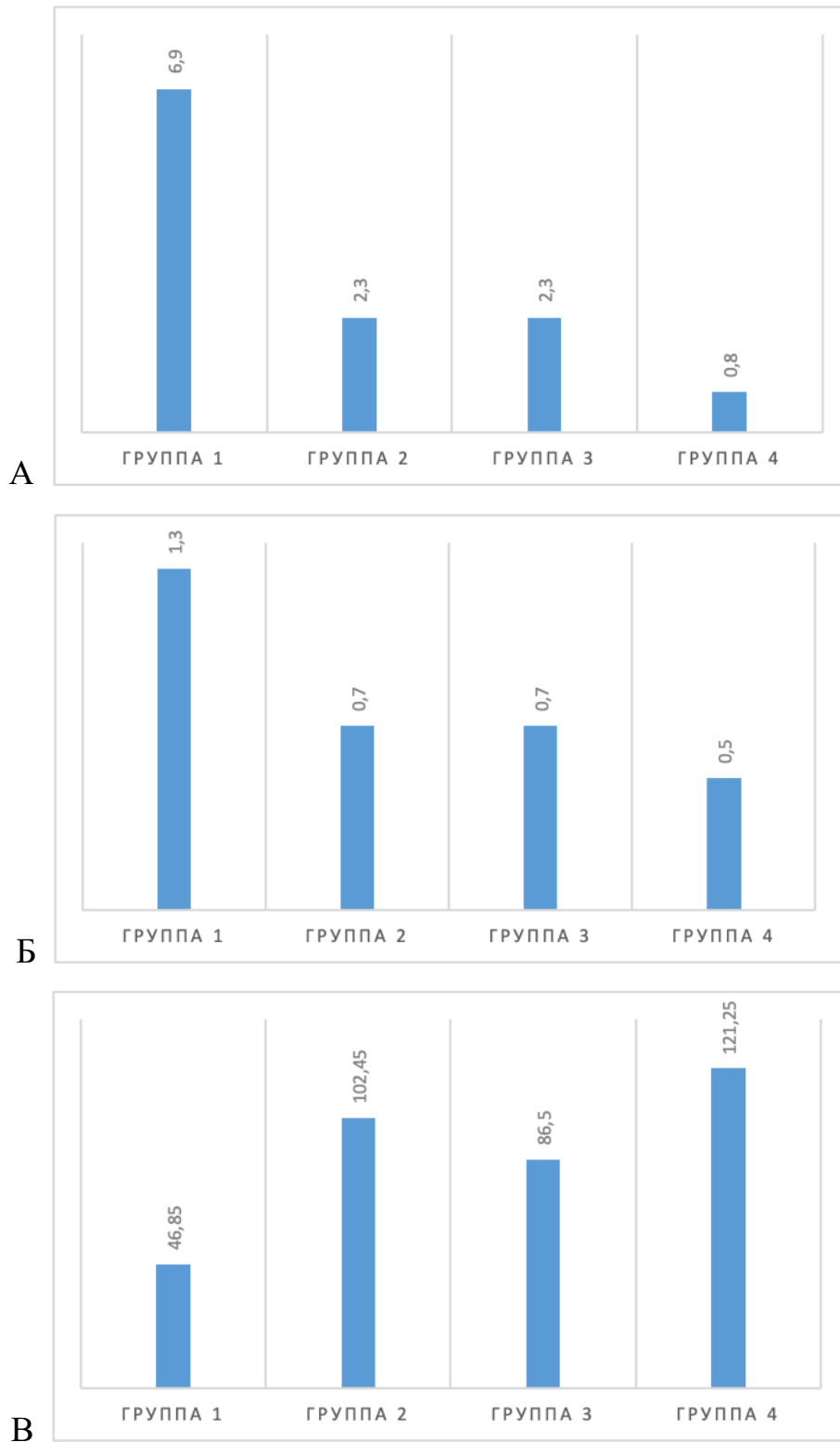


Г

А – группа 3, препарат № 1; Б – группа 3, препарат № 2;

В – группа 4, препарат № 1; Г – группа 4, препарат № 2.

Рисунок 3.17 – Графики «напряжение-деформация» (пояснение в тексте)  
для артерий в группах исследования 3 и 4



А – модуль Юнга (различия достоверны  $Q=9,4390$ ,  $p=0,009$ ;  $Q=12,5169$ ,  $p=0,0031$ );

Б – предельное напряжение в точке разрыва (различия достоверны для группы 4

$Q=6,0474$ ,  $p=0,0426$ ); В – предельная деформация.

Рисунок 3.18 – Сравнение средних значений биомеханических характеристик артерий в группах исследования

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 результаты расчетов представлены в таблице 3.12).

Таблица 3.12 – Однофакторный дисперсионный анализ значений биомеханических характеристик биоматериала в группах исследования

Характеристика	Пары сравнения	Тест Тьюки	
		значение	p
Модуль Юнга	1 и 2	9,4390	0,0090*
	1 и 3	9,4390	0,0090*
	1 и 4	12,5169	0,0031*
	2 и 3	0,0000	0,8999
	2 и 4	3,0779	0,2716
	3 и 4	3,0779	0,2716
Предельное напряжение	1 и 2	4,5356	0,1033
	1 и 3	4,5356	0,1033
	1 и 4	6,0474	0,0426*
	2 и 3	0,0000	0,8999
	2 и 4	1,5119	0,7152
	3 и 4	1,5119	0,7152
Предельная деформация	1 и 2	3,2072	0,2486
	1 и 3	2,2871	0,4628
	1 и 4	4,2916	0,1206
	2 и 3	0,9200	0,8999
	2 и 4	1,0844	0,8565
	3 и 4	2,0045	0,5523
Примечание – * – различия достоверны при $p < 0,05$ .			

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.

Таким образом, 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 разволоknению 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).

**По материалам главы опубликованы статьи:**

1. Влияние консервации в различных криопротекторах на свойства и морфологическую структуру артерий пупочного канатика / В.А. Брумберг, 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.
2. 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 [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – № 1. – С. 19-25.
3. 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 [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 1. – С. 43-49.
4. Лечение болезни Peyroni / П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, Е.В. Помешкин, В.М. Трояков, Ф.П. Капсаргин // Медицина в Кузбассе. – 2017. – № 1. – С. 3-10.
5. Коррекционная корпоропластика с одномоментным фаллоэндопротезированием (клинический случай) / П.С. Кызласов, А.И. Боков, М.М. Сокольщик, Ю.Д. Удалов, М.В. Забелин, Е.В. Помешкин, В.М. Трояков, О.В. Паклина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – №3. – С. 95-96.



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Органическая эректильная дисфункция – клинически, социально и демографически значимое, достаточно широко распространенное заболевание. Особую группу составляют патологические состояния, обуславливающие ЭД из-за механической невозможности совершения полового акта. К таковым относятся врожденные пороки развития мочеполовой системы, пластическая индукция полового члена, травматические повреждения. По эпидемиологическим показателям безусловным «лидером» является именно пластическая индукция полового члена – болезнь Пейрони. Подход, изложенный нами в диссертации, состоит в том, что только хирургические методы лечения обеспечивают высокий шанс достижения положительного анатомического и функционального результата при наличии органической эректильной дисфункции, обусловленной механической невозможностью совершения полового акта. Данный подход полностью разделяется иными авторами [1, 10, 16, 24, 64, 68, 79, 139, 152, 165, 167].

Для радикального лечения пациентов с тяжелыми (как врожденными, так и приобретенными) деформациями, реже травмами полового члена, но сохраненной эректильной функцией оптимально применение удлиняющих методик с пластикой. В тяжелых ситуациях эта же хирургическая методика дополняет интракавернозное протезирование. Вопрос оптимального материала имплантата для пластики белочной оболочки остается нерешенным. Аутопластика дефекта белочной оболочки значительно повышает сложность и длительность хирургического вмешательства, а значит – увеличивает риски различных осложнений, создает дополнительные проблемы для пациентов. Сведения об эффективности ксено- и алломатериалов противоречивы, единых подходов так и не появилось. Сказанное обусловило тематику диссертации по совершенствованию методик и технологий использования децеллюляризованного матрикса для аллотрансплантации.

Задача обоснования выбора оптимального материала для пластики дефекта белочной оболочки полового члена решена нами в экспериментальном

исследовании. В двух группах экспериментальных животных сравнительно изучены исходы пластики искусственного дефекта белочной оболочки полового члена: группа 1 – матрикс из децеллюляризированной трупной артерии человека, группа 2 – матрикс из трупной артерии человека (без предварительной обработки, за исключением однократной криоконсервации). Важно подчеркнуть, что при морфологических исследованиях установлена лучшая сохранность структурных элементов децеллюляризованного артериального матрикса (благодаря отсутствию предварительной обработки, за исключением криоконсервации).

По итогам лабораторного мониторинга и морфологических исследований установлено следующее. Применение децеллюляризованного матрикса для пластики дефекта белочной оболочки полового члена сопровождается в послеоперационном периоде лишь краткосрочной и низкоинтенсивной воспалительной реакцией. Лабораторно уровень маркера воспаления – С-реактивного белка – в плазме крови сохраняется в пределах референсного диапазона с незначимым подъемом на 7-е сутки и быстрым снижением в последующем. Гистологически происходит более интенсивное и быстрое снижение выраженности воспалительно-клеточной инфильтрации с минимизацией проявлений к 30-м суткам (в этот период слабо выраженная инфильтрация отмечена у 80,0% экспериментальных животных, умеренно-выраженная сохраняется у 20,0%). На этом фоне в группе 2 отмечалось повышение уровня С-реактивного белка в плазме крови выше референсного значения, большая длительность и выраженность воспалительно-клеточной инфильтрации (на 30-е сутки выраженная и умеренно-выраженная инфильтрация сохраняется у 90,0% экспериментальных животных; различия между группами носили статистически достоверный характер ( $R=0,71$ ,  $p<0,05$ )). Различия в уровне С-реактивного белка в сыворотке крови между группами экспериментальных животных на 7-е, 14-е и 30-е сутки после хирургического вмешательства с трансплантацией достоверны. Значения t-критерия -46,3, -26,0, -14,9 ( $p<0,0001$ ) соответственно.

С точки зрения профилактики, использование обычного матрикса из трупной артерии человека повышает риски послеоперационных осложнений, связанных как

с инфекцией, так и с отторжением, тромбозом трансплантата. Гистологически у экспериментальных животных группы 2 выявлены признаки тромбозов и фиброза аллотрансплантата. При использовании децеллюляризованного матрикса таких проявлений не было.

Полученные нами результаты, хотя и не могут сравниваться напрямую, но все же косвенно лучше, чем опубликованные литературные данные о распространенности и характере осложнений после применения иных аутоматериалов или аллотрансплантатов для пластики дефекта белочной оболочки [60, 88, 91, 133].

Клиническая безопасность биоматериалов изучена путем расчета стандартизированных показателей отношения шансов развития отрицательного и положительного исхода (события), относительного риска развития отрицательного исхода.

Применением децеллюляризованного сосудистого матрикса для пластики дефекта белочной оболочки полового члена в краткосрочной перспективе (1-2 недели после вмешательства) не создает дополнительные риски, не отличается по уровню безопасности от конкурирующего биоматериала. Однако, в среднесрочной перспективе достоверно и очень значительно снижает риск развития отрицательных событий, а вероятность положительного исхода – многократно увеличивает, также статистически достоверно ( $p=0,0009$ ,  $p\leq 0,0001$ ,  $p=0,0018$ ).

В ходе экспериментального исследования нами получены объективные доказательства преимуществ децеллюляризованного сосудистого матрикса. Это отличает наше исследование от публикаций о применении ацеллюлярного дермального матрикса, которые в части биомеханических показателей и характера иммуногенности соответствующего материала, отличаются декларативностью и отсутствием убедительных статистических данных [51, 71, 81].

Таким образом, с точки зрения биологической адаптации и безопасности децеллюляризованный матрикс на основе аллогенной артерии оптимален для закрытия дефекта белочной оболочки полового члена при применении удлиняющей методики. На модели экспериментальных животных для данного

биоматериала показана отличная биосовместимость, биоадаптация и клиническая безопасность *in vivo*.

Одним из существенных препятствий для последующего клинического применения данного материала может послужить дефицит подготовленных трансплантатов в медицинских организациях, оказывающих помощь пациентам с урологическими заболеваниями. Процессы изъятия, подготовки и децеллюляризации, консервации и т.д. достаточно сложны, требуют специального оснащения и компетенций персонала. В перспективе целесообразно, чтобы полный цикл подготовки аллотрансплантатов осуществлялся в специализированных центрах (на базе национальных медицинских исследовательских центров, медицинских организаций третьего уровня оказания медико-санитарной помощи, университетских клиник и т.д.). Тогда, в урологических медицинских организациях возможно сохранять определенный запас подготовленных аллотрансплантатов с учетом хирургической активности.

Таким образом, нами доказана применимость и оптимальность децеллюляризованного сосудистого матрикса в качестве материала для трансплантации с целью замещения дефекта белочной оболочки полового члена с точки зрения биологической адаптации и безопасности.

Полученные результаты решают задачу формирования научно обоснованного подхода к выбору максимально биологически приемлемого материала для пластики дефекта белочной оболочки, отсутствие которого указано в научной литературе [24, 42].

Исходя из сказанного нами разработан перспективный алгоритм лечения пациентов с дефектами белочной оболочки полового члена, включающий как клинические, так и организационные аспекты (Рисунок 4.1). Важность последних очевидна в ситуации дефицита материалов для аллотрансплантации, обусловленной сложностями процессов подготовки, в том числе – децеллюляризации.

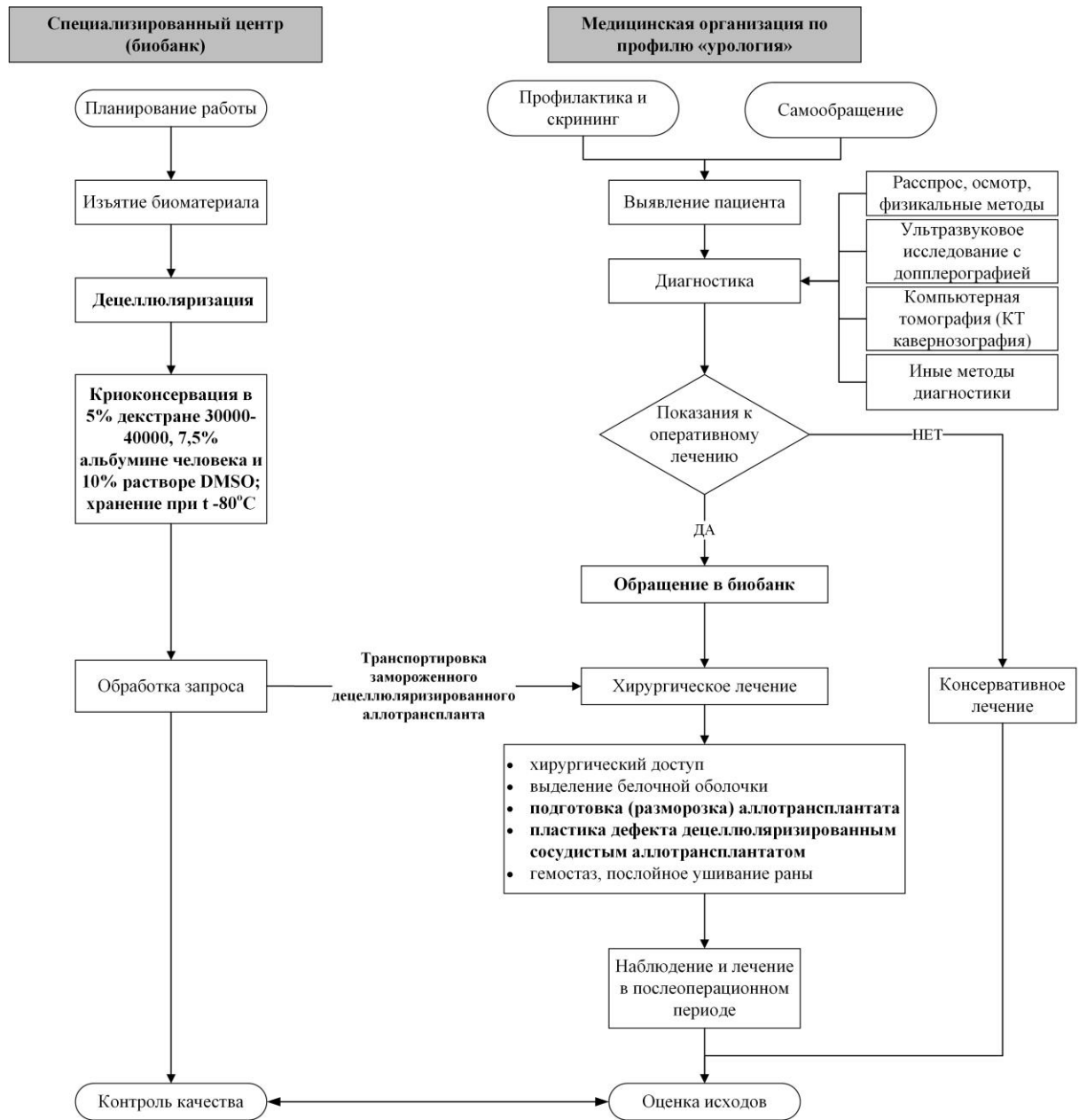


Рисунок 4.1 – Перспективный алгоритм лечения пациентов с дефектами белочной оболочки полового члена с применением современных клеточно-тканевых технологий

Подчеркнем, что данный алгоритм является перспективным, его практической реализации должны предшествовать клинические исследования, выходящие за рамки данной диссертации. Однако, важность алгоритма состоит в его стратегической направленности. Фактически, он представляет собой концептуальную основу для последующих научных исследований, обеспечивает

взаимосвязь результатов этой диссертации как с практическим здравоохранением, так и с научной деятельностью.

Процесс организации и оказания медицинской помощи пациентам осуществляется в медицинской организации, работающей по профилю «урология». Обеспечение этого процесса выполняется в специализированном центре (биобанке), развернутом на базе организации, имеющей соответствующие материально-технические ресурсы и компетенции.

Медицинская организация проводит работу по приему граждан, а также профилактике урологических заболеваний и активному выявлению лиц с подозрением на наличие патологических состояний. Эта деятельность осуществляется во взаимодействии с учреждениями первичного звена здравоохранения. Ее состав, процессы и методики находятся вне темы данной диссертации.

При выявлении признаков болезни проводится диагностика, включающая лучевые, инструментальные и лабораторные методы исследований (при этом акцент делается именно на лучевые методы – ультразвуковое исследование с доплерографией и КТ кавернозографию – как наиболее точные, безопасные и неинвазивные в данной ситуации).

После установления диагноза определяется тактика лечения. При наличии показаний к хирургическому лечению оформляется обращение в биобанк (формы такого обращения, юридические и финансовые аспекты такой деятельности лежат вне рамок данной диссертации). Специализированный центр – возможно на базе национального медицинского исследовательского центра, университетской клиники и т.д. – реализуется организационные и технологические производственные процессы. Таковые, в том числе, включают постоянную деятельность по изучению потребности, соответствующему планированию объемов аллотрансплантатов разных видов, изъятию, подготовке и хранению биоматериалов. В контексте обеспечения лечения пациентов с дефектами белочной оболочки полового члена и поддержки деятельности урологических медицинских организаций Специализированный центр проводит изъятие трупных артерий

человека, децеллюляризацию детергентно-энзиматическим методом с последующей криоконсервацией подготовленного матрикса. Наиболее щадящая методика: замораживание в 5% декстрани 30000-40000, 7,5% альбумине человека и 10% растворе DMSO, хранение при температуре минус 80 градусов Цельсия. Как доказано нами, именно этот метод оказывает наименьшее негативное влияние на морфологию и биомеханические свойства сосудистой ткани, по сравнению с иными средствами. Такие средства достоверно вызывают некрозы, разволокнение соединительнотканного матрикса, ухудшение его биомеханической способности сопротивляться растяжению, сжатию при упругой деформации.

По запросу аллотрансплантат передается в медицинскую организацию. При этом биоматериал может передаваться для конкретного пациента, либо для применения в определенный период времени, с учетом планируемых объемов хирургической работы урологической медицинской организации. В последней ситуации в медицинской организации должны быть обеспечены ресурсы для хранения замороженных аллотрансплантатов в нужном режиме.

Оперативному лечению данного пациента предшествует разморозка биоматериала. Как доказано нами, оптимальный биоматериал для закрытия дефекта белочной оболочки – это матрикс из децеллюляризированной трупной артерии человека.

Хирургическое вмешательство стандартно включает:

1. Осуществление хирургического доступа.
2. Выделение белочной оболочки полового члена.
3. Пластику дефекта белочной оболочки децеллюляризированным сосудистым аллотрансплантатом (трупная артерия человека).
4. Гемостаз, послойное ушивание раны.

В случае наличия именно болезни Пейрони осуществляется иссечение бляшки, так как ее рассечение не обеспечивает радикальность операции, технически сложно и чревато рецидивом. Применение аутоотрансплантатов значительно удлиняет длительность и повышает сложность операции, многократно увеличивает риски инфекционных осложнений. Предложенный нами подход имеет

патогенетическую направленность, ориентирован на полное, радикальное удаление бляшки, минимизацию рисков осложнений и рецидивов.

Независимо от исходной причины дефекта белочной оболочки, ведение пациента в послеоперационном периоде осуществляется по стандартной программе, при этом могут быть внесены уточнения в курс антибактериальной и антитромботической профилактической терапии, обусловленные низкими рисками соответствующих осложнений при применении децеллюляризованного сосудистого матрикса [26].

Производственные процессы медицинской организации и специализированного центра завершаются мероприятиями по контролю качества и безопасности. При этом эти процессы должны быть взаимосвязаны в единую систему мониторинга эффективности.

Итак, в перспективе децеллюляризованный сосудистый аллотрансплантат (подготовленная с применением детергентно-энзиматического способа трупная артерия человека) может применяться для закрытия дефекта белочной оболочки полового члена. Такой подход имеет патогенетическую направленность, ориентирован на минимизацию рисков осложнений и рецидивов.

Однако, изучение обоснованности и эффективности перечисленных предложений требуют отдельного клинического исследования, дополнительного изучения морфологических и иных свойств децеллюляризованного сосудистого матрикса уже в условиях именно аллотрансплантации. Такое исследование выходит за рамки данной диссертации и может быть выполнено в дальнейшем.

Путем разработки перспективного алгоритма лечения пациентов с дефектами белочной оболочки полового члена с применением современных клеточно-тканевых технологий нами обеспечена взаимосвязь результатов экспериментальных исследований с их последующим клиническим внедрением и дальнейшими научными исследованиями.

В ходе диссертационного исследования нами решена актуальная научно-практическая задача по экспериментальному улучшению методов хирургического лечения пациентов с дефектами белочной оболочки полового члена.



## 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  $-80^{\circ}\text{C}$  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  $-80^{\circ}\text{C}$ .
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 СОКРАЩЕНИЙ**

БП	– болезни Пейрони
ДИ	– доверительный интервал
ИЛ-1 $\beta$	– 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- $\alpha$	– фактора некроза опухоли – альфа
ЭД	– эректильная дисфункция
DMSO	– диметилсульфоксид

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Актуальные вопросы патогенеза, диагностической визуализации и методов лечения болезни Пейрони / Б.Ж. Касенова, И.К. Нотов, Р.В. Вердиев [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 9-25.
2. Болезнь Пейрони / под ред. П.А. Щеплева. – Москва: Изд-во «АБВпресс», 2012. – 216 с.
3. Болезнь Пейрони : клинические рекомендации / П.А. Щеплев, И.А. Данилов. А.Б. Колотинский [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2007. – № 1. – С. 55-58.
4. Болезнь Пейрони как фактор эректильной дисфункции. Механизмы фиброза / В.Я. Гервальд, А.В. Привалихина, П.С. Спицын [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 57-59.
5. Влияние консервации в различных криопротекторах на свойства и морфологическую структуру артерий пупочного канатика / В.А. Брумберг, 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.
6. Даренков, С.П. Оперативное лечение болезни Пейрони с использованием аутологичных материалов / С.П. Даренков, А.Д. Саркисян // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – № 2. – С. 65-70.
7. Диагностика и лечение тупой травмы полового члена / А.И. Громов, А.В. Прохоров, А.Г. Дзидзария [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – Т. 135, № 2. – С. 61-71.
8. 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 [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 1. – С. 43-49.
9. Калинина, С.Н. Патогенетическое лечение фибропластической индукции полового члена (болезни Пейрони) / С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 3. – С. 56-61.
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Пейрони // Приняты на XIV конгрессе Российского общества урологов, 10-12 сентября 2014 г. – Саратов, 2014. – 26 с.
11. Ковалев, В.А. Хирургическое лечение эректильной дисфункции / В.А. Ковалев, С.В. Королева // Избранные лекции по урологии / под ред. Н.А. Лопаткина, А.Г. Мартова. – Москва, 2008. – С. 544-551.
12. Комплексное этапное лечение порока полового члена у мальчиков с эписпадией и экстрофией мочевого пузыря / Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Д.К. Алиев, Ю.Э. Чекериди // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 4. – С. 128-135.
13. Корпоропластика при болезни Пейрони с использованием ксенографта и синтетического графта / Э.А. Повелица, Р.В. Дорошевич, Н.И. Доста, О.В. Пархоменко // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20, № 2. – С. 48-55.
14. Коррекционная корпоропластика с одномоментным фаллоэндопротезированием (клинический случай) / П.С. Кызласов, А.И. Боков, М.М. Сокольщик, Ю.Д. Удалов, М.В. Забелин, Е.В. Помешкин, В.М. Трояков, О.В. Паклина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – №3. – С. 95-96.
15. Красняк, С.С. Нехирургические методы лечения болезни Пейрони / С.С. Красняк // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 3. – С. 95-102.
16. Кривобок, А.Г. Современные методы лечения фибропластической индукции полового члена (болезни Пейрони) / А.Г. Кривобок, С.Г. Ермилов,

- Г.И. Ермилов // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 399-403.
17. Кушниренко, Н.П. Диагностика и хирургическое лечение болезни Пейрони, осложненной эректильной дисфункцией / Н.П. Кушниренко // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 35, № 3. – С. 87-90.
  18. Кызласов, П.С. Пластика белочной оболочки бесклеточным сосудистым графтом (экспериментальное исследование) / П.С. Кызласов, В.М. Трояков // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, Спец. вып. – С.71.
  19. 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.
  20. Москалева, Ю.С. Болезнь Пейрони / Ю.С. Москалева, А.Ю. Остапченко, И.А. Корнеев // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 30-35.
  21. Наш опыт диагностики и лечения врожденного искривления полового члена / В.Ф. Бавильский, М.Н. Саетов, О.Ф. Плаксин, Ф.Н. Зимин // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 55-59.
  22. Низкоинтенсивная экстракорпоральная ударно-волновая терапия в восстановительном лечении фибропластической индурации полового члена (болезни Пейрони) / Е.С. Губанов, Е.А. Боряев, С.А. Столяров [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина. – 2020. – Т. 2, № 4. – С. 75-81.
  23. Обоснование применения трупной артерии для замещения дефектов белочной оболочки / П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, А.А. Кажера, В.М. Трояков, А.И. Боков // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, Спец. вып. – С. 66.
  24. Отдаленные результаты корпоропластики при болезни Пейрони / С.И. Гамидов, В.М. Попков, Т.В. Шатылко [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 39-45.
  25. Оценка эффективности консервативного лечения болезни Пейрони / С.Н. Калинина, В.Н. Фесенко, А.В. Никольский [и др.] // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 5-10.
  26. 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., Сокольщик 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».
27. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
28. 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 [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – № 1. – С. 19-25.
29. 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 2017г.). – Москва, 2017. – С. 351.
30. Рудин, Ю.Э. Коррекция аномалии полового члена при эписпадии и экстрофии мочевого пузыря (обзор литературы) / Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Д.К. Алиев // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 1. – С. 106-111.
31. Современное понимание проблемы болезни Пейрони / А.Г. Кривобок, Ю.Ю. Малинин, С.Г. Ермилов, Г.И. Ермилов // Университетская клиника. – 2020. – Т. 36, № 3. – С. 103-109.
32. 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.
33. Сокольщик, М.М. Оригинальная методика фаллопротезирования при кавернозном фиброзе / М.М. Сокольщик, И.В. Садакова, Р.Ю. Петрович //

- Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2012. – № 2. – С. 66-69.
34. Трояков, В.М. Использование децеллюляризованной трупной артерии в лечении болезни Пейрони / В.М. Трояков, П.С. Кызласов // Сборник трудов XVIII конгресса «Мужское здоровье» (Сочи, 27-29 апреля 2022 г.). – Сочи, 2022. – С. 120-121.
35. Трояков, В.М. Применения сосудистого графта в реконструктивной хирургии полового члена / В.М. Трояков, П.С. Кызласов, А.Т. Мустафаев // Урологические ведомости. – 2023. – Т. 13, Спец. вып. – С.115.
36. Урология : клинические рекомендации / под ред. Н.А. Лопаткина. – 2-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 416 с.
37. Фаллопротезирование через завенечный доступ с безграфтинговой корпоропластикой при эректильной дисфункции, сочетанной с болезнью Пейрони / Н.Д. Ахвледиани, Д.Ю. Пушкарь, А.Н. Берников [и др.] // Урология. – 2019. – № 3. – С. 124-127.
38. Хирургическое лечение болезни Пейрони / С.Н. Калинина, В.Н. Фесенко, А.В. Никольский, О.О. Бурлака // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 24-29.
39. Хирургическое лечение тупой травмы (перелома) полового члена с повреждением уретры / С.М. Басок, П.С. Кызласов, А.П. Кобзарев [и др.] // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 33-36.
40. Ширин, Г.В. Болезнь Пейрони и первый опыт использования Пейрофлекса® / Г.В. Ширин, Н.А. Федорова // Вестник урологии. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 150-156.
41. Экспериментальное обоснование создания матрицы на основе децеллюляризованной сосудистой стенки с целью последующей заместительной уретропластики / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, В.Н. Николенко [и др.] // Урология. – 2014. – № 6. – С. 41-46.



42. Эректильная функция после корпоропластики по поводу болезни Пейрони / С.И. Гамидов, В.М. Попков, Т.В. Шатылко [и др.] // Урология. – 2019. – № 4. – С. 80-84.
43. Яровой, С.К. Обширный некроз кожи полового члена как осложнение оперативного лечения травматического разрыва белочной оболочки («перелома» полового члена). Клиническое наблюдение / С.К. Яровой, Р.А. Хромов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 2. – С. 78-83.
44. A comprehensive narrative review of residual curvature correction during penile prosthesis implantation in patients with severe erectile dysfunction and concomitant Peyronie's disease / I. Sokolakis, N. Pyrgidis, I. Mykoniatis [et al.] // Transl. Androl. Urol. – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 2669-2681. – doi: 10.21037/tau-20-1236.
45. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease / L. Gao, S. Qian, Z. Tang [et al.] // Int. J. Impot Res. – 2016. – Vol. 28, № 5. – P. 161-166. – doi: 10.1038/ijir.2016.24.
46. A modern review of penile traction monotherapy and combination therapy for the treatment of peyronie's disease / R. Bole, L. White, N. Parikh [et al.] // Int. J. Impot. Res. – 2021. – Vol. 33, № 3. – P. 251-258. – doi: 10.1038/s41443-020-0247-3.
47. A Novel Experimental Method for Penile Augmentation Urethroplasty With a Combination of Buccal Mucosa and Amniotic Membrane in a Rabbit Model / M. Güneş, M. Altok, Ö. Özmen [et al.] // Urology. – 2017. – Vol. 102. – P. 240-246. – doi: 10.1016/j.urology.2016.10.061.
48. A Population-Based Study of Peyronie's Disease in Turkey: Prevalence and Related Comorbidities / A. Kadioglu, M. Dincer, E. Salabas [et al.] // Sex. Med. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 679-685. – doi: 10.1016/j.esxm.2020.09.002.
49. A Prevalence Estimation of Exstrophy and Epispadias in Germany From Public Health Insurance Data / A.K. Ebert, N. Zwink, H.M. Reutter, E. Jenetzky // Front Pediatr. – 2021. – Vol. 9. – P. 648414. – doi: 10.3389/fped.2021.648414.
50. A Randomized, Single-Blinded Clinical Trial Evaluating the Effect of Extracorporeal Shockwave Treatment (ESWT) as Add-On Therapy to Vacuum

- Erectile Device on Peyronie's Disease / J. Mortensen, S.M. Skov-Jeppesen, P.B.J. Ladegaard, L. Lund // *Res. Rep. Urol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 715-722. – doi: 10.2147/RRU.S325929.
51. Acellular Dermal Matrix Tissues in Genitourinary Reconstructive Surgery: A Review of the Literature and Case Discussions / N.M. Haney, M.M. Huang, J.L. Liu [et al.] // *Sex. Med. Rev.* – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 488-497. – doi: 10.1016/j.sxmr.2020.07.003.
52. Adipose tissue-derived stem cell therapy for prevention and treatment of erectile dysfunction in a rat model of Peyronie's disease / A. Gokce, Z.Y. Abd Elmageed, G.F. Lasker [et al.] // *Andrology.* – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 244-251. – doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00181.x.
53. Akdemir, F. DORSAL Plication Technique for the Treatment of Congenital Ventral Penile Curvature: Long-Term Outcomes of 72 Cases / F. Akdemir, Ö. Kayıgil, E. Okulu // *J. Sex. Med.* – 2021. – Vol. 18, № 10. – P. 1715-1720. – doi: 10.1016/j.jsxm.2021.07.015.
54. Alkandari, M.H. Platelet-Rich Plasma Injections for Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease: A Systematic Review of Evidence / M.H. Alkandari, N. Touma, S. Carrier // *Sex. Med. Rev.* – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 341-352. – doi: 10.1016/j.sxmr.2020.12.004.
55. Almeida, J.L. Surgical Planning and Strategies for Peyronie's Disease / J.L. Almeida, J. Felício, F.E. Martins // *Sex. Med. Rev.* – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 478-487. – doi: 10.1016/j.sxmr.2020.07.008.
56. Al-Thakafi, S. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up / S. Al-Thakafi, N. Al-Hathal // *Transl. Androl. Urol.* – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 280-289. – doi: 10.21037/tau.2016.04.05.
57. Androutsos, G. François Gigot de La Peyronie (1678-1747), benefactor of surgery and supporter of the fusion of medicine and surgery, and the disease that bears his name / G. Androutsos // *Prog. Urol.* – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 527-533.

58. Bakr, A.M. Extracorporeal Shockwave Therapy in Peyronie's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis / A.M. Bakr, A.I. El-Sakka // *J. Sex. Med.* – 2021. – Vol. 18, № 10. – P. 1705-1714. – doi: 10.1016/j.jsxm.2021.06.012.
59. Barrett-Harlow, B. New Developments in Surgical Treatment for Penile Size Preservation in Peyronie's Disease / B. Barrett-Harlow, J. Clavell-Hernandez, R. Wang // *Sex. Med. Rev.* – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 156-166. – doi: 10.1016/j.sxmr.2018.07.001.
60. Bicentric prospective evaluation of corporoplasty with porcine small intestinal submucosa (SIS) in patients with severe Peyronie's disease / K. Sayedahmed, B. Rosenhammer, P.J. Spachmann [et al.] // *World J. Urol.* – 2017. – Vol. 35, № 7. – P. 1119-1124. – doi: 10.1007/s00345-016-1973-5.
61. Bioengineered corporal tissue for structural and functional restoration of the penis / K.L. Chen, D. Eberli, J.J. Yoo, A. Atala // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2010. – Vol. 107, № 8. – P. 3346-3350. – doi: 10.1073/pnas.0909367106.
62. Buccal mucosa graft in surgical management of Peyronie's disease: Ultrasound features and clinical outcomes / A. Fabiani, F. Fioretti, M.P. Pavia [et al.] // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2021. – Vol. 93, № 1. – P. 107-110. – doi: 10.4081/aiua.2021.1.107.
63. Canadian provider perspectives on Collagenase Clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie's disease and the impact of its discontinuation / U. Mann, B. Shiff, K. Jain [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* – 2022. – Vol. 34, № 6. – P. 599-602. – doi: 10.1038/s41443-021-00458-z.
64. Capoccia, E. Contemporary Review of Peyronie's Disease Treatment / E. Capoccia, L.A. Levine // *Curr. Urol. Rep.* – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 51. – doi: 10.1007/s11934-018-0800-5.
65. Chen, T. The Association Between Hemoglobin A1c Levels and Inflatable Penile Prosthesis Infection: Analysis of US Insurance Claims Data / T. Chen, S. Li, M.L. Eisenberg // *J. Sex. Med.* – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 1104-1109. – doi: 10.1016/j.jsxm.2021.03.077.

66. Chromosomal instability is demonstrated by fibroblasts derived from the tunica of men with Peyronie's disease / J.P. Mulhall, B. Nicholson, S. Pierpaoli [et al.] // *Int. J. Impot Res.* – 2004. – Vol. 16. – P. 288-293.
67. Combined Plaque Incision, Buccal Mucosa Grafting, and Additional Tunica Albuginea Plication for Peyronie's Disease / L. Cormio, V. Mancini, P. Massenio [et al.] // *Sex Med.* – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 48-53. – doi: 10.1016/j.esxm.2018.11.002.
68. Comparing and Contrasting Peyronie's Disease Guidelines: Points of Consensus and Deviation / M.G. Manka, L.A. White, F.A. Yafi [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 363-375. – doi: 10.1016/j.jsxm.2020.11.013.
69. Comparison of two different grafts for the surgical treatment of peyronie's disease / Y.O. Danacıoğlu, Y. Çolakoğlu, M.G. Yenice [et al.] // *Andrologia.* – 2021. – Vol. 53, № 3. – P. e13987. – doi: 10.1111/and.13987.
70. Complete Penile Disassembly for Repair of Epispadias Causes Erectile Tissue Alteration Through Transforming Growth Factor Beta 1 Overexpression in a Rabbit Model / A. Tourchi, M. Shabaninia, M. Stewart [et al.] // *Urology.* – 2018. – Vol. 111. – P. 151-156. – doi: 10.1016/j.urology.2017.08.042.
71. Complications of porcine small intestine submucosa graft for Peyronie's disease / B.N. Breyer, W.O. Brant, M.M. Garcia [et al.] // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177, № 2. – P. 589-591. – doi: 10.1016/j.juro.2006.09.051.
72. Dellis, A. Stem cell therapy for the treatment of Peyronie's disease / A. Dellis, A. Papatsoris // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 407-413. – doi: 10.1080/14712598.2017.1295034.
73. Diagnostic value of high-field MRI for Peyronie's disease / H.J. Wang, J. Guan, J.H. Lin [et al.] // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2016. – Vol. 22, № 9. – P. 787-791.
74. Downregulation of miR-29b is associated with Peyronie's disease / V.G. Dos Santos, G.A. Dos Santos, C.B. Neto [et al.] // *Urologia.* – 2022. – Vol. 89, № 3. – P. 451-455. – doi: 10.1177/03915603211036628.
75. Dunsmuir, W.D. Francois de LaPeyronie (1778-1747): the man and the disease he described / W.D. Dunsmuir, R.S. Kirby // *Br. J. Urol.* – 1996. – 78, № 4. – P. 613-622.

76. Electron microscopy: methods and protocols / ed.by J. Kuo – Third Edition. – New York: Humana Press, 2014. – 799 p.
77. El-Sakka, A.I. Medical, non-invasive, and minimally invasive treatment for Peyronie's disease: A systematic review / A.I. El-Sakka // *Andrology*. – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 511-528. – doi: 10.1111/andr.12927.
78. Fojecki, G.L. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in urology: a systematic review of outcome in Peyronie's disease, erectile dysfunction and chronic pelvic pain / G.L. Fojecki, S. Tiessen, P.J. Osther // *World J. Urol.* – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 1-9. – doi: 10.1007/s00345-016-1834-2.
79. French Urological Association (AFU) guidelines for Peyronie's disease assessment and treatment / L. Ferretti, F.X. Madec, W. Akakpo [et al.] // *Prog. Urol.* – 2021. – Vol. 31, № 8-9. – P. 477-494. – doi: 10.1016/j.purol.2020.11.004.
80. Gannon, M.K. Lateral herniation during treatment with collagenase *Clostridium histolyticum* (Xiaflex) for Peyronie's disease / M.K. Gannon, AM. Pearlman // *BMC Urol.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 94. – doi: 10.1186/s12894-021-00858-9.
81. Grafts for Peyronie's disease: a comprehensive review / B. Garcia-Gomez, D. Ralph, L. Levine [et al.] // *Andrology*. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 117-126. – doi: 10.1111/andr.12421.
82. Hatzichristodoulou, G. Evolution of the surgical sealing patch TachoSil® in Peyronie's disease reconstructive surgery: technique and contemporary literature review / G. Hatzichristodoulou // *World J. Urol.* – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 315-321. – doi: 10.1007/s00345-019-02792-w.
83. Hatzichristodoulou, G. Grafting techniques for Peyronie's disease / G. Hatzichristodoulou // *Transl. Androl. Urol.* – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 334-341. – doi: 10.21037/tau.2016.03.16.
84. Herati, A.S. The genetic basis of Peyronie disease: a review / A.S. Herati, A.W. Pastuszak // *Sex Med. Rev.* – 2016. – Vol. 4. – P. 85-94.
85. Inflatable penile prosthesis technique and outcomes after radial forearm free flap neophalloplasty / R.L. Segal, E.Z. Massanyi, A.D. Gupta [et al.] // *Int. J. Impot Res.* – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 49-53.

86. Kayigil, O. The comparison of an acellular matrix graft with an autologous venous graft in the surgical treatment of Peyronie's disease / O. Kayigil, M.F. Ozcan, O.U. Cakici // *Andrologia*. – 2019. – Vol. 51, № 1. – P. e13168. – doi: 10.1111/and.13168.
87. Keane, T.J. Methods of tissue decellularization used for preparation of biologic scaffolds and in vivo relevance / T.J. Keane, I.T. Swinehart, S.F. Badylak // *Methods*. – 2015. – Vol. 84. – P. 25-34.
88. Khope, S.S. Corporoplasty with saphenous venous patch graft for Peyronie's disease / S.S. Khope, A. Sirsat // *J. Indian Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 102, № 5. – P. 264-266.
89. Langston, J.P. Peyronie disease: plication or grafting / J.P. Langston, C.C. Carson 3rd. // *Urol. Clin. North. Am.* – 2011. – Vol. 38. – P. 207-216.
90. Levine, L.A. Standard operating procedures for Peyronie's disease / L.A. Levine, A.L. Burnett // *J. Sex Med.* – 2013. – Vol. 10. – P. 230-244.
91. Levine, L.A. Surgery for Peyronie's disease / L.A. Levine, S.M. Larsen // *Asian J. Androl.* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 27-34. – doi: 10.1038/aja.2012.92.
92. Lingual mucosal graft in treatment of Peyronie disease / E.A. Salem, E.H. Elkady, A. Sakr [et al.] // *Urology*. – 2014. – Vol. 84, № 6. – P. 1374-7. – doi: 10.1016/j.urology.2014.07.042.
93. Long-term outcomes after plaque incision and grafting for Peyronie's disease: comparison of porcine dermal and bovine pericardium grafts / A. Fiorillo, M. Droghetti, F. Palmisano, L. Bianchi // *Andrology*. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 269-276. – doi: 10.1111/andr.12912.
94. Long-Term Results after Surgical Treatment of Congenital Penile Curvature Using a Modified Nesbit Technique / I. Sokolakis, P. Schönbauer, I. Mykoniatis [et al.] // *World J. Mens Health*. – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 564-572. – doi: 10.5534/wjmh.190092.
95. Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction / G.L. Hsu, H.S. Chen, C.H. Hsieh [et al.] // *J. Androl.* – 2007. – Vol. 28, № 1. – P.186-193.

96. Long-term results with Nesbit's procedure as treatment of Peyronie's disease / G. Savoca, C. Trombetta, S. Ciampalini [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* – 2000. – Vol. 12. – P. 289-293.
97. Management of Disastrous Complications of Penile Implant Surgery / C. Bettocchi, D. Osmonov, K. van Renterghem [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 1145-1157. – doi: 10.1016/j.jsxm.2021.04.003.
98. Management of residual penile curvature after penile prosthesis placement / D.V. Krakhotkin, D.J. Ralph, G.A. Blecher [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2021. – Vol. 23, № 2. – P. 129-134. – doi: 10.4103/aja.aja\_62\_20.
99. Martenstein, C. The role of Nesbit's procedure in surgical reconstruction of penile deviation / C. Martenstein, J. Peruth, A. Hamza // *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* – 2012. – Vol. 1. – P. Doc06. – doi: 10.3205/iprs000006.
100. McCauley, J.F. Diagnostic utility of penile ultrasound in Peyronie's disease / J.F. McCauley, R.C. Dean // *World J. Urol.* – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 263-268. – doi: 10.1007/s00345-019-02928-y.
101. Medical and surgical treatments of congenital and acquired penile curvatures: a review / C. Guillot-Tantay, V. Phé, E. Chartier-Kastler [et al.] // *Prog. Urol.* – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 203-211. – doi: 10.1016/j.purol.2013.08.328.
102. Mental Disorders in Peyronie's Disease: A Swedish Cohort Study of 3.5 Million Men / R. Kuja-Halkola, L. Henningsohn, B.M. D'Onofrio [et al.] // *J. Urol.* – 2021. – Vol. 205, № 3. – P. 864-870. – doi: 10.1097/JU.0000000000001426.
103. Miner, M.M. Peyronie's disease: epidemiology, diagnosis, and management / M.M. Miner, A.D. Seftel // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 113-120.
104. Mirzazadeh, M. Penile fracture epidemiology, diagnosis and management in Iran: a narrative review / M. Mirzazadeh, M. Fallahkarkan, J. Hosseini // *Transl. Androl. Urol.* – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 158-166. – doi: 10.21037/tau.2016.12.03.
105. Miscianinov, V. MicroRNA-148b targets the TGF- $\beta$  pathway to regulate angiogenesis and endothelial-to-mesenchymal transition during skin wound healing / V. Miscianinov, A. Martello, L. Rose // *Mol. Ther.* – 2018. – Vol. 26. – P. 1996-2007.

106. Mohede, D.C.J. Medical Treatments of Peyronie's Disease: Past, Present, and Future / D.C.J. Mohede, I.J. de Jong, M.F. van Driel // *Urology*. – 2019. – Vol. 125. – P. 1-5. – doi: 10.1016/j.urology.2019.01.001.
107. Moslemi, M.K. Evaluation of epidemiology, concomitant urethral disruption and seasonal variation of penile fracture: A report of 86 cases / M.K. Moslemi // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2013. – Vol. 7, № 9-10. – P. E572-575. – doi: 10.5489/cuaj.179.
108. Moussa, M. Advances in stem cell therapy for the treatment of Peyronie's disease / M. Moussa, M. Abou Chakra, Y. Moussa // *Intractable Rare Dis. Res.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 10-13. – doi: 10.5582/irdr.2019.01130.
109. Multicenter Prospective Study of Grafting With Collagen Fleece TachoSil in Patients With Peyronie's Disease / E. Fernández-Pascual, C. Manfredi, J. Torremadé [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 2279-2286. – doi: 10.1016/j.jsxm.2020.07.079.
110. Nesbit, R.M. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation / R.M. Nesbit // *J. Urol.* – 1965. – Vol. 93. – P. 230-232.
111. New insights into the pathogenesis of Peyronie's disease: A narrative review / D.V. Krakhotkin, V.A. Chernylovskiy, A. Mottrie [et al.] // *Chronic Dis. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 6, № 3. – P. 165-181. – doi: 10.1016/j.cdtm.2020.06.001.
112. Oral Administration and Intralesional Injection of Hyaluronic Acid Versus Intralesional Injection Alone in Peyronie's Disease: Results from a Phase III Study / T. Cai, D. Tiscione, V. Favilla [et al.] // *World J. Mens Health.* – 2021. – Vol. 39, № 3. – P. 526-532. – doi: 10.5534/wjmh.200048.
113. Ostrowski, K.A. A review of the epidemiology and treatment of Peyronie's disease / K.A. Ostrowski, J.R. Gannon, T.J. Walsh // *Res. Rep. Urol.* – 2016. – Vol. 8. – P. 61-70. – doi: 10.2147/RRU.S65620.
114. Parmar, M. The role of imaging in the diagnosis and management of Peyronie's disease / M. Parmar, J.M. Masterson, T.A. Masterson 3rd. // *Curr. Opin. Urol.* – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 283-289. – doi: 10.1097/MOU.0000000000000754.



115. Patient-reported long-term sexual outcomes following plication surgery for penile curvature: A retrospective 58-patient study / A. Baldini, N. Morel-Journal, P. Paparel [et al.] // *Prog. Urol.* – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 10-16. – doi: 10.1016/j.purol.2016.08.018.
116. Penile curvature: an update for management from 20 years experience in a high volume centre / F. Sasso, M. Vittori, A. D'Addessi, P.F. Bassi // *Urologia.* – 2016. – Vol. 83, № 3. – P. 130-138. – doi: 10.5301/uro.5000169.
117. Penile Extra-Tunical Graft Reconstruction of Peyronie's Disease Concavity Deformities / L. Diao, M.E. VanDyke, G.A. Joice [et al.] // *Urology.* – 2021. – Vol. 158. – P. 237-242. – doi: 10.1016/j.urology.2021.07.039.
118. Penile fracture: a meta-analysis / T. Amer, R. Wilson, P. Chlosta [et al.] // *Urol. Int.* – 2016. – Vol. 96. – P. 315-329. – doi: 10.1159/000444884.
119. Penile prosthesis implant in the management of Peyronies' disease / P. Verze, I. Sokolakis, C. Manfredi [et al.] // *Minerva Urol. Nephrol.* – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 196-214. – doi: 10.23736/S0393-2249.20.03890-4.
120. Penile Prosthesis Implantation Combined With Grafting Techniques in Patients With Peyronie's Disease and Erectile Dysfunction: A Systematic Review / I. Sokolakis, N. Pyrgidis, M.J. Ziegelmann [et al.] // *Sex Med. Rev.* – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 451-459. – doi: 10.1016/j.sxmr.2021.03.007.
121. Penile reconstruction: An up-to-date review of the literature / N. Ottaiano, J. Pincus, J. Tannenbaum [et al.] // *Arab. J. Urol.* – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 353-362. – doi: 10.1080/2090598X.2021.
122. Penile Stretching as a Treatment for Peyronie's Disease: A Review / M.G. Cowper, C.B. Burkett, T.V. Le [et al.] // *Sex. Med. Rev.* – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 508-515. – doi: 10.1016/j.sxmr.2018.11.002.
123. Peyronie's disease – outcomes of collagenase clostridium histolyticum injection: A systematic review / A.T. Mefford, O. Raheem, F.A. Yafi [et al.] // *Arab J. Urol.* – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 363-369. – doi: 10.1080/2090598X.2021.1957411.

124. Peyronie's disease in a patient after COVID-19 infection: A case report / Q. Rainer, M. Molina, E. Ibrahim [et al.] // *Andrologia*. – 2021. – Vol. 53, №11. – P. e14219. – doi: 10.1111/and.14219.
125. Peyronie's disease may negatively impact the sexual experience of a couple and female sexual function: a single center study / E. Illiano, F. Trama, V. Mancini [et al.] // *Transl. Androl. Urol.* – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 555-562. – doi: 10.21037/tau-20-1067.
126. Peyronie's disease surgery: Surgical outcomes of 268 cases / A. Kadioğlu, E. Salabaş, A. Özmez [et al.] // *Turk J. Urol.* – 2018. – Vol. 44, № 1. – P. 10-15. – doi: 10.5152/tud.2018.87405.
127. 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. – doi: 10.1080/17512433.2021.1903873.
128. Peyronie's disease: what do we know and how do we treat it? / P.H. Chung, T.M. Han, B. Rudnik, A.K. Das // *Can. J. Urol.* – 2020. – Vol. 27, № S3. – P. 11-19.
129. Phalloplasty: A Review of Techniques and Outcomes / S.D. Morrison, A. Shakir, K.S. Vyas [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2016 – Vol. 138, № 3. – P. 594-615.
130. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion / C.J. Devine Jr, K.D. Somers, S.G. Jordan, S.M. Schlossberg // *J. Urol.* – 1997. – Vol. 157, № 1. – P. 285-290. – doi: 10.1016/s0022-5347(01)65361-8.
131. Prospective study on the incidence of bladder/cloacal exstrophy and epispadias in Europe / R.M. Cervellione, A. Mantovani, J. Gearhart [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 337.e1-6. – doi: 10.1016/j.jpuro.2015.03.023.
132. Ragheb, A. A decade of grafting techniques as a sole treatment for Peyronie's disease / A. Ragheb, A. Eraky, D. Osmonov // *Andrology*. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 1651-1659. – doi: 10.1111/andr.12857.
133. Ralph, D.J. Reconstructive surgery of the penis / D.J. Ralph, G. Garaffa, M.A. García // *Curr. Opin. Urol.* – 2006. – Vol. 16, № 6. – P. 396-400. – doi: 10.1097/01.mou.0000250278.44990.4f.

134. Register based study of bladder exstrophy-epispadias complex: prevalence, associated anomalies, prenatal diagnosis and survival / D. Jayachandran, M. Bythell, M.W. Platt [et al.] // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 186, № 5. – P. 2056-2060. – doi: 10.1016/j.juro.2011.07.022.
135. Rice, P.G. Twenty Years of Plaque Incision and Grafting for Peyronie's Disease: A Review of Literature / P.G. Rice, B.K. Somani, R.W. Rees // *Sex Med.* – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 115-128. – doi: 10.1016/j.esxm.2019.01.001.
136. RNA-sequencing profiling analysis of pericyte-derived extracellular vesicle-mimetic nanovesicles-regulated genes in primary cultured fibroblasts from normal and Peyronie's disease penile tunica albuginea / G.N. Yin, S. Piao, Z. Liu [et al.] // *BMC Urol.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 103. – doi: 10.1186/s12894-021-00872-x.
137. Salvage Penile Plication Is an Effective Modality for Resolving Residual Curvature After Surgery for Peyronie's Disease / N.A. Deebel, K. Scarberry, R. Dutta [et al.] // *Sex Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 686-690. – doi: 10.1016/j.esxm.2020.09.001.
138. Sassine, A.M. Modified corporoplasty for penilecurvature: 10 years' experience / A.M. Sassine, E. Wespes, C.C. Schulman // *Urology.* – 1994. – Vol. 44, № 3. – P. 419-321.
139. Segal, R.L. Surgical management for Peyronie's disease / R.L. Segal, A.L. Burnett // *World J. Mens Health.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1-11.
140. 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. – doi: 10.1016/j.sxmr.2019.06.004.
141. Shockwave Therapy in the Treatment of Peyronie's Disease / J.R. Krieger, P.J. Rizk, T.P. Kohn, A. Pastuszak // *Sex Med. Rev.* – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 499-507. – doi: 10.1016/j.sxmr.2019.02.001.
142. Silvani, M. Corporoplasty for induratio penis plastica with soft axial tutors, single relaxing albugineal incision and safenous grafting. A 3-year follow up / M. Silvani, S. Pecoraro, A. Zucchi // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2012. – Vol. 84, № 2. – P. 84-88.

143. Single-cell Transcriptomics Uncover a Novel Role of Myeloid Cells and T-lymphocytes in the Fibrotic Microenvironment in Peyronie's Disease / U. Milenkovic, B. Boeckx, D. Lambrechts [et al.] // *Eur. Urol. Focus.* – 2022. – Vol. 8, № 3. – P.814-828. – doi: 10.1016/j.euf.2021.04.012.
144. Sokolakis, I. The use of collagen fleece (TachoSil) as grafting material in the surgical treatment of Peyronie's disease. A comprehensive narrative review / I. Sokolakis, N. Pyrgidis, G. Hatzichristodoulou // *Int. J. Impot. Res.* – 2022. – Vol. 34, № 2. – P. 260-268. – doi: 10.1038/s41443-020-00401-8.
145. Solakhan, M. Is Peyronie's an IgG4-related disease? / M. Solakhan, B. Kısacık // *Eur. J. Rheumatol.* – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 27-30. – doi: 10.5152/eurjrheum.2020.20101.
146. Surgical option for the correction of Peyronie's disease: an autologous tissue-engineered endothelialized graft / A. Imbeault, G. Bernard, G. Ouellet [et al.] // *J. Sex Med.* – 2011. – Vol. 8. – P. 3227-3235.
147. Surgical reconstruction for penile fracture: a systematic review / H. Kominsky, S. Beebe, N. Shah, L.C. Jenkins // *Int. J. Impot Res.* – 2020. – Vol. 32, № 1. – P. 75-80. – doi: 10.1038/s41443-019-0212-1.
148. Surgical Reconstruction of Penile Curvature due to Peyronie's Disease by Plaque Incision and Buccal Mucosa Graft / Y. Ainayev, U. Zhanbyrbekuly, A. Gaipov [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 1308-1316. – doi: 10.1016/j.jsxm.2021.04.009.
149. Surgical results in penile fracture: Our single center experience / F.K. Yilmazel, E. Sam, M.S. Altay [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 44. – P. 184-186. – doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.073.
150. Surgical Technique for Complex Cases of Peyronie's Disease With Implantation of Penile Prosthesis, Multiple Corporeal Incisions, and Grafting With Collagen Fleece / E. Fernández-Pascual, F.J. Gonzalez-García, M. Rodríguez-Monsalve [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2019. – Vol. 16, № 2. – P. 323-332. – doi: 10.1016/j.jsxm.2018.11.014.

151. Taylor, F.L. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up / F.L. Taylor, L.A. Levine // *J. Sex. Med.* – 2008. – Vol. 5, № 9. – P. 2221-2228.
152. The evolution in the surgical management of Peyronie's disease / F. Colombo, A. Franceschelli, G. Gentile [et al.] // *Urologia.* – 2021. – Vol. 88, № 2. – P. 79-89. – doi: 10.1177/03915603211005326.
153. The incidence of congenital penile curvature / D. Yachia, M. Beyar, I.A. Aridogan, S. Dascalu // *J. Urol.* – 1993. – Vol. 150. – P. 1478-1479.
154. The Natural History of Peyronie's Disease / F. Di Maida, G. Cito, L. Lambertini [et al.] // *World J. Mens Health.* – 2021. – Vol. 39, № 3. – P. 399-405. – doi: 10.5534/wjmh.200065.
155. The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification / L. Rolle, A. Tamagnone, M. Timpano [et al.] // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173. – P. 171-173.
156. The Prevalence and Predictors of Penile Pain in Men with Peyronie's Disease / J.M. Flores, C.A. Salter, B. Nascimento [et al.] // *Sex. Med.* – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 100398. – doi: 10.1016/j.esxm.2021.100398.
157. The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study / M. Stuntz, A. Perlaky, F. des Vignes [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. e015157. – doi: 10.1371/journal.pone.0150157.
158. The Use of Penile Computed Tomography Cavernosogram in the Evaluation of Peyronie's Disease: A Pilot Study / A. McCullough, J. Trussler, M. Alnammi [et al.] // *J. Sex Med.* – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 1041-1043. – doi: 10.1016/j.jsxm.2020.01.023.
159. The Use of Penile Traction Devices for Peyronie's Disease: Position Statements from the European Society for Sexual Medicine / B. García-Gómez, A. Aversa, M. Alonso-Isa [et al.] // *Sex. Med.* – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 100387. – doi: 10.1016/j.esxm.2021.100387.

160. Torzewski, M. Animal models of C-reactive protein / M. Torzewski, A.B. Waqar, J. Fan // *Mediators Inflamm.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 683598. – doi: 10.1155/2014/683598.
161. Trends in treatment of Peyronie's disease in adult men in the United States from 2008 to 2017-results from an encounter and claims database / O.I. Moghalu, R. Das, J. Horns [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* – 2022. – Vol. 34, № 2. – P. 280-288. – doi: 10.1038/s41443-021-00430-x.
162. Tsambarlis, P. Nonsurgical management of Peyronie's disease / P. Tsambarlis, L.A. Levine // *Nat. Rev. Urol.* – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 172-186. – doi: 10.1038/s41585-018-0117-7.
163. Urethral reconstruction with a 3D porous bacterial cellulose scaffold seeded with lingual keratinocytes in a rabbit model / J.W. Huang, X.G. Lv, Z. Li [et al.] // *Biomed Mater.* – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. 055005. – doi: 10.1088/1748-6041/10/5/055005.
164. Whelan, P. Additional procedures performed at time of penile prosthesis implantation: a review of current literature / P. Whelan, L.A. Levine // *Int. J. Impot. Res.* – 2020. – Vol. 32, № 1. – P. 89-98. – doi: 10.1038/s41443-019-0118-y.
165. Wymer, K. Comparative Cost-effectiveness of Surgery, Collagenase Clostridium Histolyticum, and Penile Traction Therapy in Men with Peyronie's Disease in an Era of Effective Clinical Treatment / K. Wymer, T. Kohler, L. Trost // *J. Sex Med.* – 2019. – Vol. 16, № 9. – P. 1421-1432. – doi: 10.1016/j.jsxm.2019.06.010.
166. Yousif, A. Conservative Therapy for Peyronie's Disease: a Contemporary Review of the Literature / A. Yousif, C. Natale, W.J.C. Hellstrom // *Curr. Urol. Rep.* – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 6. – doi: 10.1007/s11934-020-01024-8.
167. Zhang, F. Molecular Mechanisms and Current Pharmacotherapy of Peyronie's Disease: A Review / F. Zhang, F. Qin, J. Yuan // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 643641. – doi: 10.3389/fphar.2021.643641.
168. 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. – doi: 10.1111/iju.14230.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 640 770** (13) **C1**(51) МПК  
A61B 17/00 (2006.01)ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61B 17/00 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016142347, 28.10.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.10.2016Дата регистрации:  
11.01.2018Приоритет(ы):  
(22) Дата подачи заявки: 28.10.2016

(45) Опубликовано: 11.01.2018 Бюл. № 2

Адрес для переписки:  
123182, Москва, ул. Живописная, 46, ФМБЦ им.  
А.И. Бурназяна ФМБА России, Кызласову  
Павлу Сергеевичу

(72) Автор(ы):

Самойлов Александр Сергеевич (RU),  
Забелин Максим Васильевич (RU),  
Кызласов Павел Сергеевич (RU),  
Астрелина Татьяна Алексеевна (RU),  
Соколышник Михаил Миронович (RU),  
Кажера Анастасия Андреевна (RU),  
Трояков Владислав Маратович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение "Государственный научный  
центр Российской Федерации - Федеральный  
медицинский биофизический центр имени  
А.И. Бурназяна" (RU),  
Самойлов Александр Сергеевич (RU),  
Забелин Максим Васильевич (RU),  
Кызласов Павел Сергеевич (RU),  
Астрелина Татьяна Алексеевна (RU),  
Соколышник Михаил Миронович (RU),  
Кажера Анастасия Андреевна (RU),  
Трояков Владислав Маратович (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2234257 C2, 20.08.2004. RU  
2504334 C1, 20.01.2014. НАСРЕДИНОВ А.С.  
Тканевая инженерия кровеносных сосудов  
малого калибра на основе  
децеллюляризированной артерии пуповины  
человека. Автореферат диссертации на  
соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук. СПб 2015, с. 3-10.  
WILLIAMS C. et al. Altered structural and  
mechanical properties in (см. прод.)

RU 2 6 4 0 7 7 0 C 1

RU 2 6 4 0 7 7 0 C 1

## (54) СПОСОБ КОРПОРОПЛАСТИКИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно  
к урологии при лечении болезни Пейрони.  
Удаляют бляшки в пределах здоровых тканей.  
Образовавшийся дефект белочной оболочки  
укрывают моделированным графтом издецеллюляризированной артерии. На  
окончательном этапе операции производят  
последнее ушивание раны. Способ препятствует  
рецидивированию заболевания. 1 пр.

(56) (продолжение):

acellularized rabbit carotid arteries. Acta Biomater. 2009. 5(4). 993-1005. Abstract.

R U 2 6 4 0 7 7 0 C 1

R U 2 6 4 0 7 7 0 C 1



RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY(19) **RU** (11) **2 640 770**<sup>(13)</sup> **C1**(51) Int. Cl.  
*A61B 17/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(52) CPC  
*A61B 17/00* (2006.01)

(21)(22) Application: 2016142347, 28.10.2016

(24) Effective date for property rights:  
28.10.2016Registration date:  
11.01.2018Priority:  
(22) Date of filing: 28.10.2016

(45) Date of publication: 11.01.2018 Bull. № 2

Mail address:  
123182, Moskva, ul. Zhivopisnaya, 46, FMBTS im.  
A.I. Burnazyana FMBA Rossii, Kyzlasovu Pavlu  
Sergeevichu

(72) Inventor(s):

Samojlov Aleksandr Sergeevich (RU),  
Zabelin Maksim Vasilevich (RU),  
Kyzlasov Pavel Sergeevich (RU),  
Astrelina Tatyana Alekseevna (RU),  
Sokolshchik Mikhail Mironovich (RU),  
Kazhera Anastasiya Andreevna (RU),  
Troyakov Vladislav Maratovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe  
uchrezhdenie "Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr  
Rossijskoj Federatsii - Federalnyj meditsinskij  
biofizicheskij tsentr imeni A.I. Burnazyana"  
(RU),  
Samojlov Aleksandr Sergeevich (RU),  
Zabelin Maksim Vasilevich (RU),  
Kyzlasov Pavel Sergeevich (RU),  
Astrelina Tatyana Alekseevna (RU),  
Sokolshchik Mikhail Mironovich (RU),  
Kazhera Anastasiya Andreevna (RU),  
Troyakov Vladislav Maratovich (RU)(54) **METHOD FOR CORPOROPLASTY IN CASE OF PEYRONIE DISEASE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: plaques are removed within healthy  
tissues. The resulting defect of the albuginous coat is  
covered with a simulated graft made of the  
decellularized artery. At the final stage of surgery,

wound layer-by-layer suturing is performed.

EFFECT: method prevents the recurrence of the  
disease.

1 ex

RU 2 640 770 C 1

RU 2 640 770 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к урологии, и может быть использовано для хирургического лечения пациентов с болезнью Пейрони.

По литературным данным, впервые о встречающемся «уплотнении» в половом члене упоминал Fallopius в 1561 г. Сведения о распространенности заболевания достаточно разноречивы: по данным кафедры урологии университета медицинского центра Кельна, заболеванию подвержены 3,2% мужского населения (Schwarzer U. et al., 2001), по данным американских урологических исследований - 8,9%. В работе Lindsay M.B. et al. (1999) приводятся данные о 3-4%, Giuseppe La Perla et al. (2001) насчитывает до 7,1%, а по данным Tefekli A. et al. (2001) - около 8,5%. Частота встречаемости болезни Пейрони в возрастных группах мужского населения имеет особое значение. По данным Carson C.S. (2004) пик заболеваемости наблюдается у мужчин в возрасте 40-60 лет, то есть находящихся на высоком уровне половой активности, и впоследствии может стать причиной нарушения межличностных и сексуальных отношений. Также имеются сообщения о случаях заболевания болезнью Пейрони молодых мужчин до 30 лет (Дмитриев Д.Г. 2002, Ralph D. 2006). Этиология болезни Пейрони, несмотря на огромное количество выполненных работ, остается предметом дискуссии, выявление причин заболевания продолжается.

Отсутствие патогенетического лечения, частое сочетание с эректильной дисфункцией и высокий риск рецидива после оперативного лечения обуславливают актуальность разработки новых способов корпоропластики при болезни Пейрони.

В качестве аналога взят способ оперативного лечения болезни Пейрони по Lu (Lue TF, El-Sakka AI. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: technique. J Urol. 1998 Dec; 160 (6 Pt 1): 2047-9).

Способ осуществляют следующим образом.

Не иссекая рубец, через него производят Н-образный расслабляющий разрез. Вскрывают сегмент вены. Если дефект шире окружности сосуда, заплату формируют сшиванием 2 или даже 3 фрагментов под увеличением очков-луп монофиламентной синтетической рассасывающейся нитью 4-0. Закрывают дефект, уложив заплату эндотелием, обращенным к раневой поверхности.

Недостатки:

1. Учитывая тот факт, что при операции по Lu бляшка не удаляется, а лишь рассекается, высока вероятность рецидива.
2. При наличии в составе бляшки костных структур рассечение бляшки вызывает технические сложности.
3. Так как сохраняется патологический субстрат, данная операция не является радикальной.

В качестве ближайшего аналога взят способ хирургической коррекции эректильной деформации при болезни Пейрони, патент №2234257.

Способ осуществляют следующим образом.

Выполняют скелетирование полового члена. Выделяют и иссекают участки фиброза белочной оболочки. Закрывают дефект трансплантатом. В качестве трансплантата используют васкуляризированный участок верхней трети большой подкожной вены. При этом участки вены проводят под кожей полового члена интимой внутрь. Способ позволяет исключить эректильную деформацию и дисфункцию при болезни Пейрони.

Недостатки:

4. Учитывая тот факт, что при заборе большой подкожной вены требуется дополнительный разрез, то данный способ приносит косметический дефект.
5. Также длина бляшки и ее диаметр ограничены, что усложняет операцию.

6. Выполнение забора аутоветны требует дополнительного времени на проведение операции.

Задача - разработать наиболее эффективный и радикальный способ корпоропластики полового члена при болезни Пейрони.

5 Для решения поставленной задачи после выделения белочной оболочки острым путем производится удаление бляшки в пределах здоровых тканей с последующим укрытием образовавшегося дефекта графтом из децеллюляризированной артерии.

По отношению к ближайшему аналогу заявляемый способ имеет следующий технический результат.

10 Применение предлагаемого способа корпоропластики полового члена при болезни Пейрони позволяет выполнить радикальное удаление бляшки, минимизировать резидуальную деформацию полового члена, уменьшить время операции и не допустить образования косметического дефекта на бедре.

Способ осуществляют следующим образом.

15 Материал выделялся от человеческих доноров посмертно после исключения противопоказаний к забору. Материал забирался до 48 ч с момента диагностирования биологической смерти или отключения от аппарата искусственного кровообращения. Кровеносный сосуд помещался в консервирующую среду для транспортировки. Децеллюляризация осуществлялась посредством перфузии через просвет материала и  
20 с внешней стороны. Использовался многоступенчатый детергентно-энзиматический метод на основе лаурилсульфата натрия, Triton X-100, нуклеаз, с многократной промывкой в стерильной дистиллированной воде. Осуществляется доступ к белочной оболочке полового члена в области патологического процесса. Острым путем, с применением ампутационного инструментария, производится удаление бляшки в  
25 пределах здоровых тканей. Образовавшийся дефект укрывают моделированной заплаткой из децеллюляризированной артерии. На окончательном этапе операции производится послойное ушивание раны. Отличительным преимуществом заявляемого способа является его патогенетическая направленность, основанная на радикальном удалении измененных тканей, препятствующем рецидивированию заболевания, а также  
30 позволяющем уменьшить время операции и не допустить образования косметического дефекта на бедре.

Заявляемый способ корпоропластики при болезни Пейрони апробирован у 15  
35 пациентов с болезнью Пейрони и деформацией полового члена более 45°. При этом всем больным выполнено удаление бляшки с укрытием образовавшегося дефекта заплаткой из децеллюляризированной артерии. Осложнений в течение раннего и позднего послеоперационного периода не было. Резидуальной деформации не отмечено ни в одном случае.

Клинический пример. Больной Б. 30 лет поступил в клинику с жалобами на искривление полового члена. При обследовании: Состояние удовлетворительное.

40 Половой член обычных размеров, головка полового члена розового цвета, выводится без затруднения, мацераций нет. При пальпации полового члена по дорзальной поверхности от корня полового члена до головки, на всем протяжении пальпируется склеротическая бляшка по типу хорды. Во время эрекции угол деформации составляет 75°. Больному выполнена корпоропластика по предложенной методике. Пациент  
45 выписан из клиники в относительно удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после операции. После операции больной неоднократно обследован. Через 12 месяцев после операции состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет, данных за деформацию полового члена не получено.



Таким образом, применение заявляемого способа позволяет выполнить радикальное лечение болезни Пейрони и улучшить непосредственные и отдаленные результаты оперативного лечения.

Социально-экономическое значение

- 5 Разработанный способ позволяет значительно сократить количество пациентов с болезнью Пейрони, тем самым способствуя увеличению количества мужчин с сохраненной детородной функцией.

(57) Формула изобретения

- 10 Способ корпоропластики при болезни Пейрони, заключающийся в устранении пенильной девиации путем удаления бляшки с пластикой образовавшегося дефекта, отличающийся тем, что бляшка удаляется по границе здоровой ткани, а образовавшийся дефект белочной оболочки укрывают моделированным графтом из децеллюляризированной артерии.

15

20

25

30

35

40

45