

М. С. Аскарлов<sup>1</sup>, И. Пак<sup>1</sup>, Д. Б. Ескермесов<sup>2\*</sup>, У. Г. Батенова<sup>2</sup>, Д. А. Ключев<sup>2</sup>, Е. К. Камышанский<sup>3</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОБЪЕМООБРАЗУЮЩИХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ В УРОЛОГИИ

<sup>1</sup>Кафедра хирургических болезней НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

<sup>2</sup>Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

<sup>3</sup>Патологоанатомический блок клиники НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

**\*Дәурен Бахтиярұлы Ескермесов** – Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: eskermesov.dauren@mail.ru

**Введение.** Современная урология требует поиска и внедрения высокоэффективных и биосовместимых объемообразующих материалов, способных обеспечивать устойчивый клинический результат при минимальных рисках осложнений. Применение объемообразующих наполнителей приобретает особую значимость в реконструктивной и функциональной урологии, где важны как эстетические, так и функциональные параметры результата. На сегодняшний день используются различные синтетические и биологические материалы, однако каждый из них обладает определёнными ограничениями, связанными с резорбцией, иммуногенной реакцией и риском фиброобразования. В связи с этим актуальным направлением исследований является разработка и сравнительный анализ новых, комбинированных подходов, включающих в себя аутологические компоненты, обладающие высокой степенью биосовместимости.

**Цель.** Сравнительная комплексная оценка эффективности и биосовместимости различных объемообразующих наполнителей синтетического и аутологического происхождения, применяемых в урологической практике, с использованием морфологических и морфометрических методов анализа.

**Материалы и методы.** В исследовании использовали 80 самца бельгийских кроликов, которым проводили инъекцию 0,3 мл объемообразующего субстрата в подслизистый слой мочевого пузыря. Все случаи были разделены на пять групп. Через 14, 30 дней проводились гистологические, гистохимические, гистоморфометрические и морфометрические методы анализа для объективной оценки воспалительной реакции, васкуляризации, клеточной инфильтрации, степени фиброобразования и сохранности трансплантата.

**Результаты и обсуждение.** Комбинация аутолипотрансплантата с PRP демонстрирует более выраженное формирование сосудистой сети, меньшую степень воспаления и более равномерное распределение трансплантированной ткани по сравнению с другими группами. Это указывает на высокую биосовместимость и потенциал данной комбинации как альтернативы синтетическим материалам, особенно в условиях, где требуется долговременный объемный эффект и минимальный риск осложнений.

**Заключение.** Сочетание PRP с аутологичным липотрансплантатом, а также применение Vantris, представляются наиболее перспективными подходами для создания стабильного и биосовместимого объемообразующего эффекта при коррекции патологий нижних мочевых путей. Вместе с тем, несмотря на высокую биосовместимость исследуемых материалов в краткосрочной перспективе, вопросы их долгосрочной безопасности, риска фиброза и функциональных нарушений мочевого пузыря остаются открытыми и требуют дальнейшей клинической валидации.

**Ключевые слова:** липофилинг; PRP; уроимплант; филлер; PLLA; Vantris; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; детская урология; мочевой пузырь

## ВВЕДЕНИЕ

Объемообразующие наполнители играют важную роль в современном хирургическом лечении различных урологических заболеваний. В связи с растущим интересом к минимально инвазивному методу лечения, выбор между искусственными и аутологичными материалами становится все более актуальными. Исследования показывают, что аутологичные субстраты могут

иметь преимущества перед синтетическими в области биосовместимости, регенерации тканей и долгосрочных результатов [17]. Однако информации о сравнительной эффективности этих наполнителей в урологии остаются ограниченными.

Уроимпланты, классифицируются на природные (аутогенные) и синтетические материалы. К первой группе относятся такие биологические субстраты, как

фибробласты, плазменный сгусток, адипоциты, хондроциты, коллаген человека, бычий дермальный коллаген и др. Синтетические уроимпланты включают политетрафлуорэтилен (тефлоновая паста), полидиметилсилоксан (силикон, Macroplastique), полиакриламидный гидрогель (DAM+, Интерфалл, Формакрил), декстраномеры гиалуроновой кислоты (Urodex, Deflux), а также макрочастицы кополимера полиакрилата и поливинилового спирта (Vantris). Одной из ключевых характеристик объемообразующих имплантатов в урологической практике, является их стабильность, определяемая способностью сохранять исходный объем в течение продолжительного времени после введения. К числу нестабильных материалов относят политетрафлуорэтилен, полидиметилсилоксан, полиакриламидный гидрогель, макрочастицы кополимера полиакрилата и поливинилового спирта, а также биологические субстраты – коллаген, хондроциты и адипоциты. Анализ мирового клинического опыта применения различных объемообразующих агентов в детской урологии при коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса позволил сформулировать ряд требований к их физико-химическим и биологическим свойствам. В урологической практике подобные наполнители также нашли применение при лечении стрессового недержания мочи [6], посткоитального цистита [1], болезни Пейрони [8, 5], а также в процедурах, направленных на утолщение полового члена [7].

Таким образом, в урологической практике используются различные объемообразующие наполнители, как синтетического, так и аутологичного происхождения. Несмотря на большое количество протоколов и проведенных исследований, мировой консенсус не достиг единого мнения и запротоколированного метода и выбора вещества, отвечающего всем требованиям и критериям, а именно: сохранение объема введенного вещества, отсутствие миграции, сохранение морфологического и гистологического паттерна, так же биосовместимость, биодоступность, доступность.

**Цель** – изучить репаративный процесс зоны имплантации аутолипотрансплантата в сочетании с плазмой, обогащенной тромбоцитами (PRP) в стенке мочевого пузыря путем проведения сравнительной комплексной оценки эффективности, биосовместимости различных объемообразующих наполнителей синтетического и аутологического происхождения, применяемых в урологической практике, с использованием морфологических и морфометрических методов анализа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования.** Протокол слепого рандомизированного исследования *in vivo* был одобрен комиссией по биоэтике НАО «Карагандинский медицинский университет» (протокол № 91 от 03.12.2024) и контролировался ветеринаром, чтобы не нарушать этические принципы исследования на животных и избежать травм или страданий. Условия содержания животных во время эксперимента соответствовали международным и национальным рекомендациям [2, 3, 9].



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Размер выборки был рассчитан с использованием метода Монте-Карло с марковскими цепями [4] с учетом наличия животных в виварии клиники НАО «Карагандинский медицинский университет», обоснованного увеличения количества случаев и этических соображений по минимизации использования на животных в экспериментах.

Животные были случайным образом разделены на 5 равных групп, по 16 животных в каждой, которым проводились инъекции объемообразующих субстратов в подслизистый слой стенки мочевого пузыря: группа 1 – полимолочная кислота aesPLLA; группа 2 – Vantris; группа 3 – аутолипотрансплантат; группа 4 – аутолипотрансплантат в комбинации с PRP; группа 5 – NaCl 0.9% (рис. 1).

**Животные.** В качестве экспериментального объекта были использованы 80 самцов кроликов породы «Бельгийский Фландр» в возрасте 6 мес., массой тела 4.5-5.0 кг.

Животные содержались по одному в индивидуальных клетках в условиях с контролируемыми санитарно-гигиеническими параметрами при температуре  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , с 12-часовым циклом свет/темнота и относительной влажностью не менее 40%. Кроликов кормили стандартным гранулированным кормом, доступ к воде был свободным.

**Метод выделения плазмы, обогащенной тромбоцитами.** PRP получали методом двухэтапного центрифугирования. В пробирку объемом 9 мл с гепарином 1 мл собирали кровь в объеме 3 мл, взятую из краевой вены уха. Далее 3 мл периферической крови, взятой из краевой вены уха кролика, центрифугировали в течение 10 мин при 1 700 G. Использовали средний слой PRP, после чего полученную массу центрифугировали при 800 g еще в течение 10 мин для отделения осадка PRP от плазмы, бедной тромбоцитами, получая PRP с плотностью тромбоцитов  $1,2 \times 10^8$  клеток [11].

**Хирургические процедуры.** Все кролики получили одинаковые хирургические процедуры. В схему проведения оперативного вмешательства входили: предоперационная подготовка, общая анестезия, выполнение хирургической операции. Липоаспират собирали из паховой области животных с использованием канюль с одним центральным и двумя боковыми отверстиями, внутренний диаметр канюли и диаметр каждого

из отверстий составлял 3.0 мм [15]. Общая анестезия индуцировалась с помощью комбинации тилетамин/золазепам в дозе 20 мг/кг в сочетании с ксилазином 3 мг/кг при внутримышечном введении с обеспечением кроликов кислородом. После введения животного в наркоз, кролик фиксировался на операционном столе в положении на спине. Катетеризировался мочевого пузыря. Операция проводилась с соблюдением правил асептики и антисептики.

Реципиентный участок представлял собой подслизистый слой передней стенки мочевого пузыря. Каждому кролику инъецировали объемообразующий субстрат в объеме 0,3 мл подслизистый слой передней стенки мочевого пузыря. Все инъекции вводились в болюсной технике, иглой 22G. Все хирургические вмешательства выполнялись одним и тем же лицом.

## Гистологическое исследование

**Подготовка биоматериала.** Объектом для гистологического исследования являлся фрагмент мочевого пузыря животных, содержащий участок введенного объем образующего субстрата.

Ткани, иссеченные из мочевого пузыря животных, фиксировали в нейтральном буферном 10% формалине (Biovitrum, Италия) при температуре 4 °C в течение 24 ч.

Образцы тканей маркировали так, чтобы исследователи знали только номер животного и день после операции, но не знали группу исследования.

После фиксации образцы тканей промывали дистиллированной водой и обезжизняли в серии спиртов возрастающей концентрации, затем погружали в ксилол и заливали в парафиновые блоки. Срезы тканей толщиной 3-4 мкм получали с помощью микротомы и размещали на предметных стеклах. Затем предметные стекла депарафинизировали и окрашивали гематоксилином и эозином и трихромом Массона. Затем на каждый срез наносили монтажную среду, покрывали покровным стеклом и давали высохнуть. Окрашенные срезы исследовали под световым микроскопом.

**Окраска трихромом Массона.** Для окрашивания трихромом Массона использовали коммерчески доступный набор (Trichrome Stain (Masson) Biovitrim TU 9398-001-89079081-2012) по стандартному протоколу. Трихром Массона использовали для определения фиброзной ткани и сосудов. Окраска трихромом окрашивает зрелый коллаген I в темно-синий цвет.

**Гистоморфометрическая оценка.** Оценка биосовместимой проводилась в соответствии с рекомендациями Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after Implantation ISO/DIS 10993-6:2024 [12].

Гистологический анализ основан на полуколичественной шкале, позволяющей оценивать структурные и воспалительные изменения тканей мочевого пузыря, включая эпителий, собственную пластинку, мышечный слой и капсулу вокруг имплантата. Каждая характеристика оценивалась по полуколичественной бальной системе, адаптированной для воспроизведения и сравнительного анализа, с учетом стандартов ISO/DIS 10993-6:2024 [12].

## 1. Эпителий

### 1. Структурная целостность

Оценка морфологических изменений эпителия:

0 – норма (многослойный переходный эпителий с четкой организацией клеточных слоев, отсутствие структурных повреждений);

1 – легкие изменения (ограниченные зоны десквамации и/или локальное истончение/гиперплазия эпителия, сохранение общей стратификации эпителия);

2 – умеренные изменения (поверхностная десквамация эпителиального слоя, умеренная гиперплазия/истончение базального слоя, нарушение межклеточных соединений);

3 – выраженные изменения (эрозии, (полная утрата поверхностных слоев эпителия до базальной мембраны) и/или значительное диффузное истончение и/или выраженная гиперплазия).

### 2. Клеточный состав и организация

Гистопатологические изменения оценивались по степени нарушения стратификации клеток и выраженности дистрофических процессов:

0 – норма (четкая стратификация клеток, отсутствие дистрофии);

1 – легкие изменения (частичная потеря стратификации, появление единичных вакуолизированных клеток);

2 – умеренные изменения (выраженная вакуолизация, очаговые дистрофические изменения, локальная потеря стратификации);

3 – выраженные изменения (деструкция клеточных слоев, полная утрата нормальной стратификации, значительная клеточная дистрофия с морфологическими признаками дегенерации).

### 3. Воспаление

Оценивалась степень инфильтрации различными типами клеток:

**3.1 Полиморфноядерные нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки** подсчитывались в 5 полях зрения x200:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – легкая инфильтрация (1-5 клеток);

2 – умеренная инфильтрация (6-10 клеток);

3 – тяжелая инфильтрация (>10 клеток).

**3.2 Гигантские многоядерные клетки и эозинофилы** подсчитывались в 5 полях зрения x200:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – легкая инфильтрация (1-2 клетки);

2 – умеренная инфильтрация (3-5 клеток);

3 – тяжелая инфильтрация (>5 клеток).

### 4. Метаплазия

Метаплазия определялась по изменению клеточно-го фенотипа:

*нет*, n (%) – отсутствует переходный эпителий без признаков трансформации (указывается количество случаев без признаков дисплазии/атипии);

*да*, n (%) – присутствует частичное или диффузное замещение переходного эпителия на многослойный плоский эпителий (указывается количество случаев с признаками дисплазии/атипии).

### 5. Дисплазия или атипия

да, n (%) – количество случаев с признаками дисплазии/атипии.

нет, n (%) – количество случаев без признаков дисплазии/атипии.

## **II. Собственная пластинка**

### **1. Фиброз**

Оценивалась степень разрастания коллагеновых волокон:

0 – норма (рыхлая соединительная ткань без признаков избыточного коллагена);

1 – легкие изменения (слабый фиброз, разреженные коллагеновые волокна с участками уплотнения <10%);

2 – умеренные изменения (утолщенные коллагеновые волокна, умеренный фиброз, 10-30% площади);

3 – выраженные изменения (плотные коллагеновые тяжи, гиалинизация, выраженный фиброз, >30% площади).

### **2. Васкуляризация**

Оценивалось количество и распределение сосудов в 5 полях зрения при х40:

0 – нормальное количество сосудов, равномерное распределение;

1 – минимальные изменения, местами расширенные сосуды расширены, сгруппированы в кластеры (2-3 сосуда), неравномерное распределение;

2 – умеренные изменения, сосуды расширены, сгруппированы в кластеры (группы из 4-7 сосудов);

3 – выраженное увеличение количества капилляров (широкие полосы сосудов).

### **3. Воспаление**

**3.1 Полиморфноядерные нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки** подсчитывались в 5 полях зрения х200:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – легкая инфильтрация (1-5 клеток);

2 – умеренная инфильтрация (6-10 клеток);

3 – тяжелая инфильтрация (>10 клеток).

**3.2 Гигантские многоядерные клетки и эозинофилы** подсчитывались в 5 полях зрения х200:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – легкая инфильтрация (1-2 клетки);

2 – умеренная инфильтрация (3-5 клеток);

3 – тяжелая инфильтрация (более 5 клеток).

## **III. Мышечный слой**

### **1. Фиброз и склероз**

Оценка по толщине и выраженности коллагеновых полос:

0 – норма (четко организованные мышечные волокна с коллагеновыми прослойками ≤10% площади);

1 – склероз (прорастание соединительной ткани между мышечными волокнами, 10-30% площади мышечного слоя);

2 – фиброз (замещение мышечной ткани плотной фиброзной тканью, >30-50% площади);

3 – рубцевание (глубокие структурные изменения мышечного слоя, >50% площади, участки гиалинизации, дистрофия).

### **2. Воспаление**

Оценивалось полуколичественным методом:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – слабая инфильтрация лимфоцитами и макрофагами (≤5 клеток в 5 полях зрения х200);

2 – инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками (>10 клеток в 5 полях зрения х200);

3 – острое воспаление: нейтрофильный инфильтрат (>10 клеток в 5 полях зрения х200).

## **IV. Капсула вокруг имплантата**

**1. Толщина капсулы** рассчитывали полуколичественным методом в соответствии со шкалой:

0 – капсула отсутствует или очень тонкая;

1 – капсула умеренно выражена;

2 – толстая капсула;

3 – гипертрофированная капсула.

**2. Клеточный состав** рассчитывали полуколичественным методом в соответствии со шкалой:

0 – единичные фибробласты, отсутствие воспалительных клеток;

1 – фибробласты и редкие макрофаги (≤5 клеток в 5 полях зрения х200);

2 – фибробласты, макрофаги и лимфоциты (6–20 клеток в 5 полях зрения х200);

3 – плотная инфильтрация фибробластами, макрофагами, лимфоцитами, возможны плазматические клетки (>20 клеток в 5 полях зрения х200).

**3. Фиброз и плотность коллагена** рассчитывали полуколичественным методом в соответствии со шкалой:

0 – коллагеновые волокна рыхлые, без утолщений;

1 – разреженный коллаген с утолщением волокон в отдельных участках;

2 – плотные коллагеновые тяжи, интенсивная окраска трихромом Массона утолщение волокон;

3 – выраженный фиброз и гиалинизация коллагена.

**4. Воспаление** рассчитывали полуколичественным методом в соответствии со шкалой:

0 – отсутствие воспалительных клеток;

1 – слабая инфильтрация лимфоцитами и макрофагами (≤5 клеток в 5 полях зрения х200);

2 – инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками (>10 клеток в 5 полях зрения х200);

3 – острое воспаление: нейтрофильный инфильтрат (>10 клеток в 5 полях зрения х200).

**5. Гигантоклеточную реакцию** рассчитывали полуколичественным методом в соответствии со шкалой:

0 – гигантские клетки отсутствуют;

1 – редкие гигантские клетки (1-4 клетки в 5 полях зрения х200);

2 – умеренное количество гигантских клеток (более 5 клеток в 5 полях зрения х200);

3 – многочисленные гигантские клетки (сплошные поля клеток х200).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Синтетические биоматериалы (aesPLLa, Vantris®) 14 сут aesPLLa.** При гистологическом исследовании срезов мочевого пузыря кроликов на 14 сут после имплантации aesPLLa регистрировались легкие структурные изменения уротелия, включая фокальное



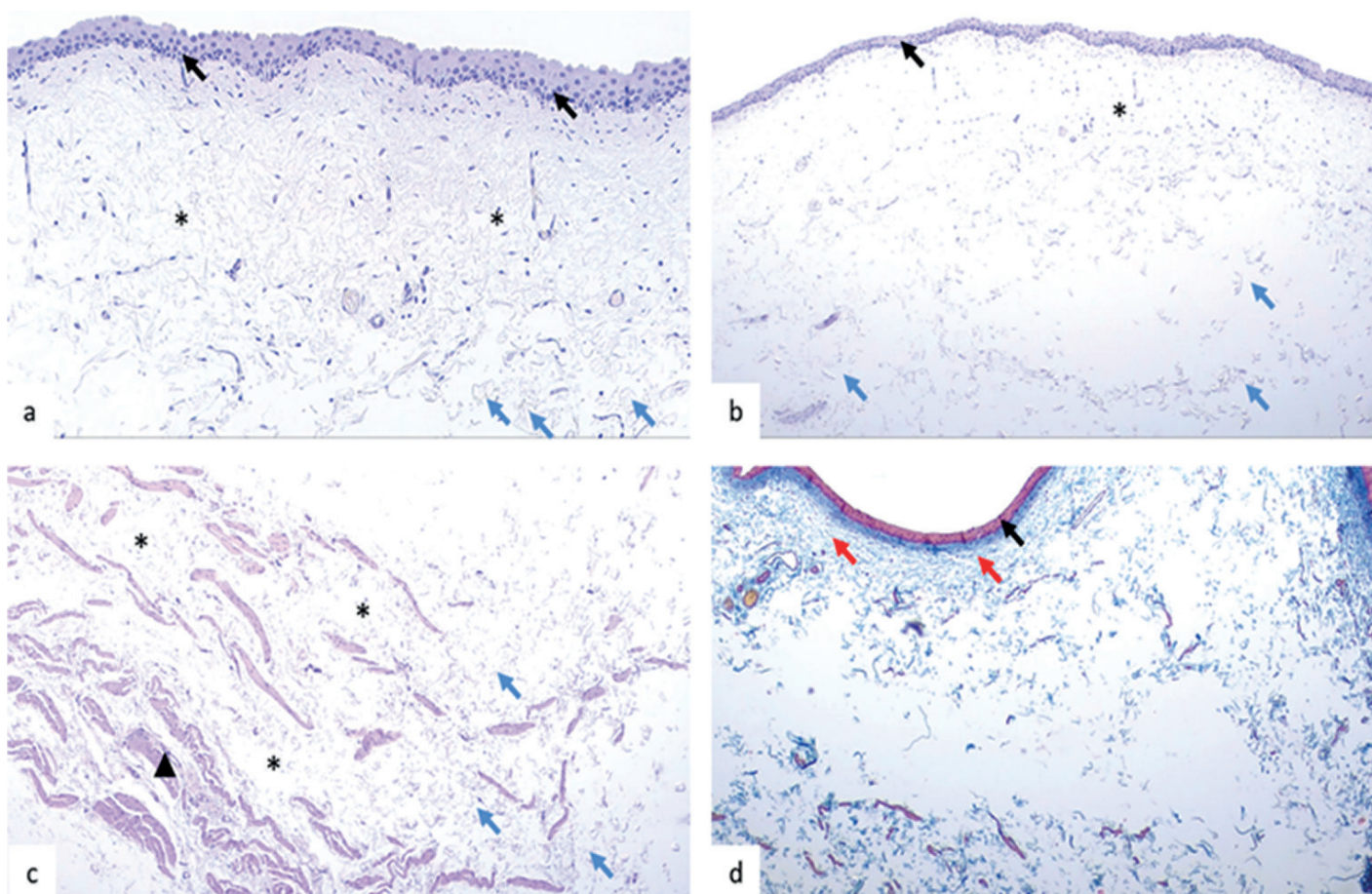


Рисунок 2 – aesPLLa. 14 сут

Черные стрелки – эпителий, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – собственная пластинка слизистой оболочки, красные стрелки – волокна коллагена, синие стрелки – фрагменты имплантата. а – эпителиальный слой истончен (*черная стрелка*), но клетки сохраняют свое строение и полярность ядер. В собственной пластинке слизистой оболочки (*звездочка*) умеренный отек и разреженность соединительной ткани. Фрагменты aesPLLa (*синие стрелки*) равномерно распределены в межклеточном матриксе и окружены рыхлой соединительной тканью с единичными лимфоцитами, что подтверждает отсутствие цитотоксичности и высокую биосовместимость aesPLLa. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – эпителиальный слой сохраняет целостность и непрерывность (*черная стрелка*), без признаков воспаления или изъязвления. Собственная пластинка слизистой оболочки (*звездочка*) отекая, содержит мелкие фрагменты имплантата. Фрагменты aesPLLa (*синие стрелки*) окружены рыхлой тканью с единичными лимфоцитами и плазматическими клетками. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

с – мышечные волокна сохраняют свое строение и пространственную ориентацию (*наконечник черной стрелки*). Звездочкой отмечены участки отека. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д – тонкие коллагеновые волокна (*красные стрелки*) в собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря распределены хаотично, не образуя фиброзной капсулы вокруг aesPLLa. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

истончение эпителиального слоя в 6 (75%) случаях (табл. 1, рис. 2). В 4 (50%) случаях в уротелии отмечались минимальные дистрофические изменения: частичная потеря стратификации ядер и появление единичных вакуолей в цитоплазме клеток. Средний балл составил (0.5 [0 – 1] балла), что соответствует легкой степени деструктивных изменений эпителия при которой гистоархитектоника уротелия в срезах сохранена, однако фокально наблюдается умеренная дезорганизация клеточных слоев, обусловленная частичной потерей стратификации и наличием единичных вакуолизированных клеток. Признаков метаплазии, дисплазии или клеточной атипии не наблюдалось ни в одном случае.

Иммунный ответ был минимален. В 3 (37.5%) случаях наблюдались единичные полиморфноядерные нейтрофилы и эозинофилы. Также в срезах отмечались единичные лимфоциты и плазматические клетки (0.5 [0 – 1] балл).

В собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря отмечался умеренный отек и разрежение соединительной ткани. Окраска трихромом Массона показала сохранение паттерна тонких коллагеновых волокон, равномерно распределенных в собственной пластинке без участков очагового утолщения, дезорганизации, без гиалиноза или выраженной коллагенизации. Также определялись еди-

Таблица 1 – Гистопатологическая оценка изменений эпителия, собственной пластинки и мышечного слоя мочевого пузыря кроликов через 14 сут после введения имплантатов

№	Параметр	I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
I	<b>Эпителий</b>					
1.	<i>Структурная целостность</i>					
	норма, n (%)	2 (25.0)	6 (75)	6 (75)	6 (75)	1 [12.5]
	патология (десквамация, истончение, гиперплазия или эрозии)	1 [0.8 – 2]	0 [0 – 0.3]	0 [0 – 0.3]	0 [0 – 0.3]	2 [1 – 2]
2.	<i>Клеточный состав и организация</i>					
	норма, n (%)	4 (50)	5 (62.5)	4 (50)	5 (62.5)	3 (37.5)
	патология (нарушение стратификации, дистрофия, вакуолизация клеток)	0.5 [0 – 1]	0 [0 – 1]	0.5 [0 – 1]	0 [0 – 0.25]	1 [0 – 1]
3.	<i>Воспаление</i>					
	полиморфоядерные нейтрофилы	0 [0 – 0.25]	0	0	0	0 [0 – 0.25]
	эозинофилы	0 [0 – 1]	0	0	0	0
	лимфоциты и плазматические клетки	0.5 [0 – 1]	0	0 [0 – 0.25]	0	1 [1 – 2]
	многоядерные гигантские клетки	0	0	0	0	0
4.	<i>Метаплазия</i>					
	да, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	нет, n (%)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
5.	<i>Дисплазия или атипия</i>					
	да, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	нет, n (%)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
II	<b>Собственная пластинка</b>					
1.	<i>Фиброз</i>	0	0	1.5 [1 – 2]	0.5 [0 – 1]	0 [0 – 0.25]
2.	<i>Васкуляризация</i>	0	0	0	1.5 [1 – 2]	0 [0 – 0.25]
3.	<i>Воспаление</i>					
	полиморфоядерные нейтрофилы	0	0	1 [0.75 – 1]	0 [0 – 0.25]	0
	эозинофилы	1 [0 – 1.25]	0	1 [1 – 1]	0	0
	лимфоциты и плазматические клетки	1 [0 – 1]	0 [0 – 0.25]	3 [3 – 3]	1 [1 – 2]	1 [1 – 1.25]
	многоядерные гигантские клетки	0	0 [0 – 0.25]	3 [2.75 – 3]	1 [1 – 1.25]	0
III	<b>Мышечный слой</b>					
1.	<i>Фиброз и склероз</i>	0	0	0 [0 – 1]	0	0
2.	<i>Воспаление</i>	0	0	0	0	0
IV	<b>Капсула вокруг имплантата</b>					
	нет, n (%)	8 (100)	0	0	0	8 (100)
	Да	0	8 (100)	8 (100)	8 (100)	0
	толщина капсулы	0	1 [0.75 – 1]	2 [2 – 3]	1 [1 – 2]	-
	клеточный состав	0	1 [1 – 2]	3 [3 – 3]	2 [1.75 – 2.25]	-
	фиброз и плотность коллагена	0	1 [1 – 1]	2 [2 – 2.25]	1.5 [1 – 2]	-
	воспаление	0	1 [1 – 1]	2 [2 – 2]	1.5 [1 – 2]	-
	гигантоклеточная реакция	0	1 [1 – 1]	3 [3 – 3]	2 [1 – 3]	-



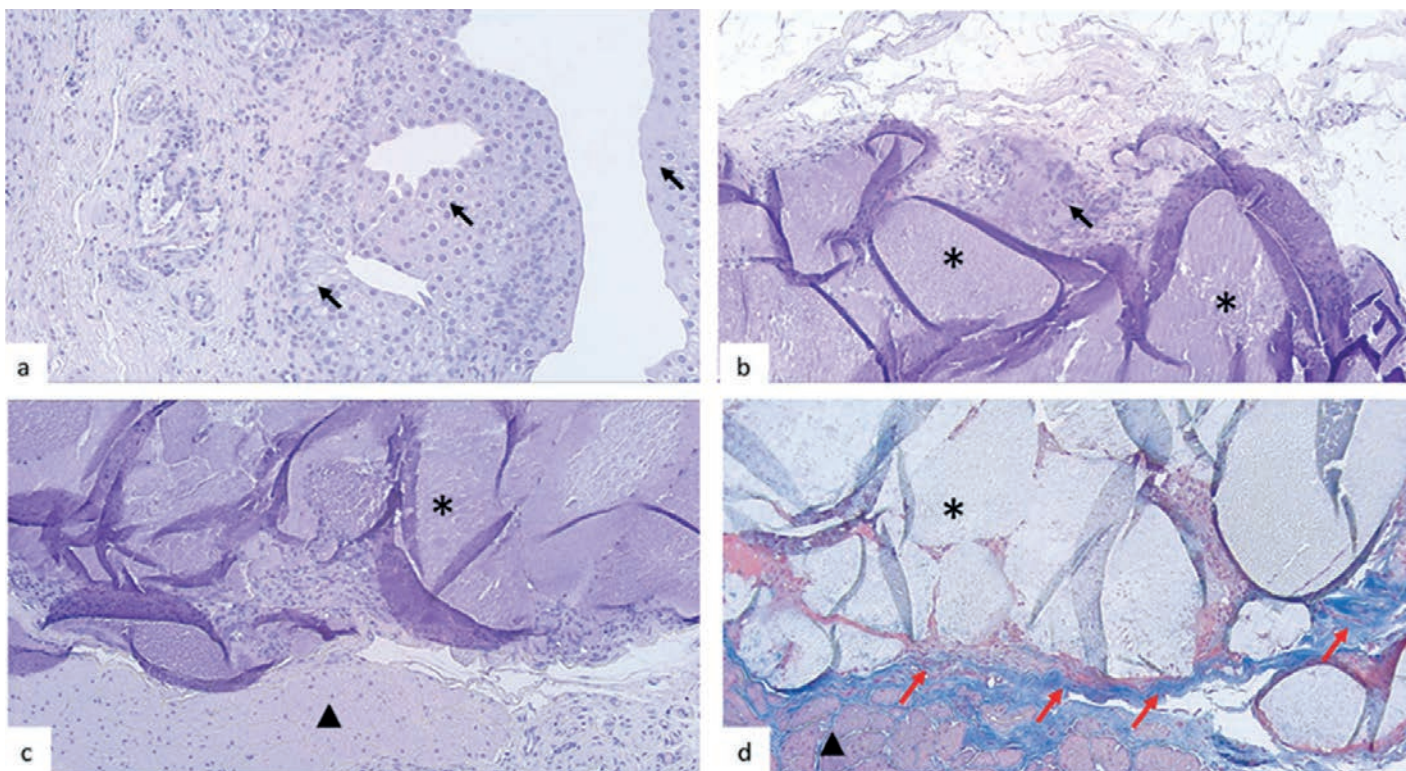


Рисунок 3 – Vantris. 14 сут

Черные стрелки – эпителиальные клетки, звездочка – имплантат, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, красные стрелки – фиброзная капсула.

а – клетки переходного эпителия (*черные стрелки*) с легкими дистрофическими изменениями, сохраняющие свое строение и полярность ядер. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой соединительной тканью с умеренным количеством сосудов. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – фрагменты имплантата Vantris характеризуются компактной и гомогенной структурой (фиолетовая масса в нижней части микрофотографии), что свидетельствует о стабильности материала и замедленной скорости его биодеградации. Наличие единичных гигантских многоядерных клеток вокруг фрагментов указывает на начало процессов деградации при минимальной воспалительной реакции. Собственная пластинка слизистой оболочки образована рыхлой соединительной тканью без признаков фиброза. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

с – мышечные волокна (наконечник черной стрелки) сохраняют морфологическую целостность и пространственную ориентацию, без признаков повреждения или воспалительного инфильтрата. По краю имплантата определяются единичные многоядерные гигантские клетки и лимфоциты. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

д – тонкая фиброзная капсула (*красные стрелки*) четко отграничивает имплантат (*черная звездочка*) от окружающих тканей. Коллагеновые волокна вокруг имплантата организованы в параллельные пучки, образуя тонкую капсулу с упорядоченной гистоархитектоникой. Мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*) сохраняют строение и пространственную ориентацию. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x100

ничные тонкостенные сосуды. Фрагменты aesPLLA диффузно распространялись во межклеточном матриксе, не формируя очаговых скоплений или уплотнений. Иммунный инфильтрат был представлен единичными лимфоцитами и редкими эозинофилами (1 [0 – 1.25] балл), что подтверждает слабую степень воспаления без признаков иммунопатологической реакции.

Мышечный слой сохранял гистоархитектонику, гладкомышечные волокна располагались упорядоченно с ядрами овальной формы, без признаков гиперхромии или кариопикноза. Между мышечными волокнами обнаруживались тонкие интерстициальные волокна коллагена, без признаков утолщения. Иммунные клетки в мышечном слое отсутствовали.

В 8 (100%) случаях фиброзная капсула вокруг фрагментов aesPLLa не формировалась. Волокна

коллагена распределялись равномерно, без признаков гиалинизации или фиброзирования. Гигантских клеток выявлено не было, что свидетельствует о высокой биосовместимости материала.

**Vantris.** На 14 сут после имплантации Vantris в мочевого пузырь строение уротелия было полностью сохранено в 6 (75%) случаях, в 2 (25%) случаях были выявлены признаки фокальной легкой гиперплазии уротелия (0 [0 – 0.3] баллов) (табл. 1, рис. 3). В 3 (37.5%) случаях наблюдались гистопатологические признаки нарушения стратификации уротелия и дистрофии с легкой вакуолизацией уротелия (средний балл (0 [0 – 1] баллов). Инфильтрация иммунными клетками в уротелии не была выявлена. Случаев с метаплазией уротелия, диспластических изменений и атипии не было зарегистрировано. Собственная пластинка слизистой оболочки была

Таблица 2 – Гистопатологическая оценка изменений эпителия, собственной пластинки и мышечного слоя мочевого пузыря кроликов через 30 сут после введения имплантатов

№	Параметр	I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
I	<b>Эпителий</b>					
1.	<i>Структурная целостность</i>					
	норма, n (%)	0 (0)	4 (50)	8 (100)	6 (75)	6 (75)
	патология (десквамация, истончение, гиперплазия или эрозии)	2.5 [2.0 – 3.0]	0.5 [0 – 1]	0	0 [0 – 0.3]	0 [0 – 0.3]
2.	<i>Клеточный состав и организация</i>					
	норма, n (%)	0 (0)	5 (62.5)	6 (75)	7 (87.5)	7 (87.5)
	патология (нарушение стратификации, дистрофия, вакуолизация клеток)	1.5 [1 – 2]	0 [0 – 1]	0 [0 – 0.25]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]
3.	<i>Воспаление</i>					
	полиморфноядерные нейтрофилы	0	0	0	0	0
	эозинофилы	3 [3 – 3]	0	0	0	0
	лимфоциты и плазматические клетки	0.5 [0 – 1]	0	0	0	0
	многоядерные гигантские клетки	0	0	0	0	0
4.	<i>Метаплазия</i>					
	да, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	нет, n (%)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
5.	<i>Дисплазия или атипия</i>					
	да, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	нет, n (%)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
II	<b>Собственная пластинка</b>					
1.	<i>Фиброз</i>	0	0	2 [2 – 3]	0.5 [0 – 1]	0
2.	<i>Васкуляризация</i>	0	0	0 [0 – 0.25]	1 [0.75 – 2]	0
3.	<i>Воспаление</i>					
	полиморфноядерные нейтрофилы	0	0	0	0	0
	эозинофилы	0 [0 – 0.25]	0	0	0	0
	лимфоциты и плазматические клетки	1.5 [1 – 2]	0 [0 – 0.25]	2 [1 – 2]	1.5 [1 – 2.25]	0 [0 – 1]
	многоядерные гигантские клетки	0	0 [0 – 0.25]	3 [2.75 – 3]	1 [1 – 2]	0
III	<b>Мышечный слой</b>					
1.	<i>Фиброз и склероз</i>	0	0	0 [0 – 0.25]	0	0
2.	<i>Воспаление</i>	0	0	0	0	0
IV	<b>Капсула вокруг имплантата</b>					
	нет, n (%)	8 (100)	0	0	0	8 (100)
	да, n (%)	0	8 (100)	8 (100%)	8 (100)	0
	толщина капсулы	0	1 [1 – 1]	2 [1 – 2]	1 [1 – 1.25]	-
	клеточный состав	0	1 [1 – 1]	1 [1 – 2]	1 [1 – 1.25]	-
	фиброз и плотность коллагена	0	1 [1 – 1.25]	1 [0.75 – 1]	1 [1 – 2]	-
	воспаление	0	1 [1 – 1.25]	0.5 [0 – 1]	1 [1 – 2]	-
	гигантоклеточная реакция	0	1 [1 – 1]	1.5 [1 – 2]	1 [1 – 1]	-



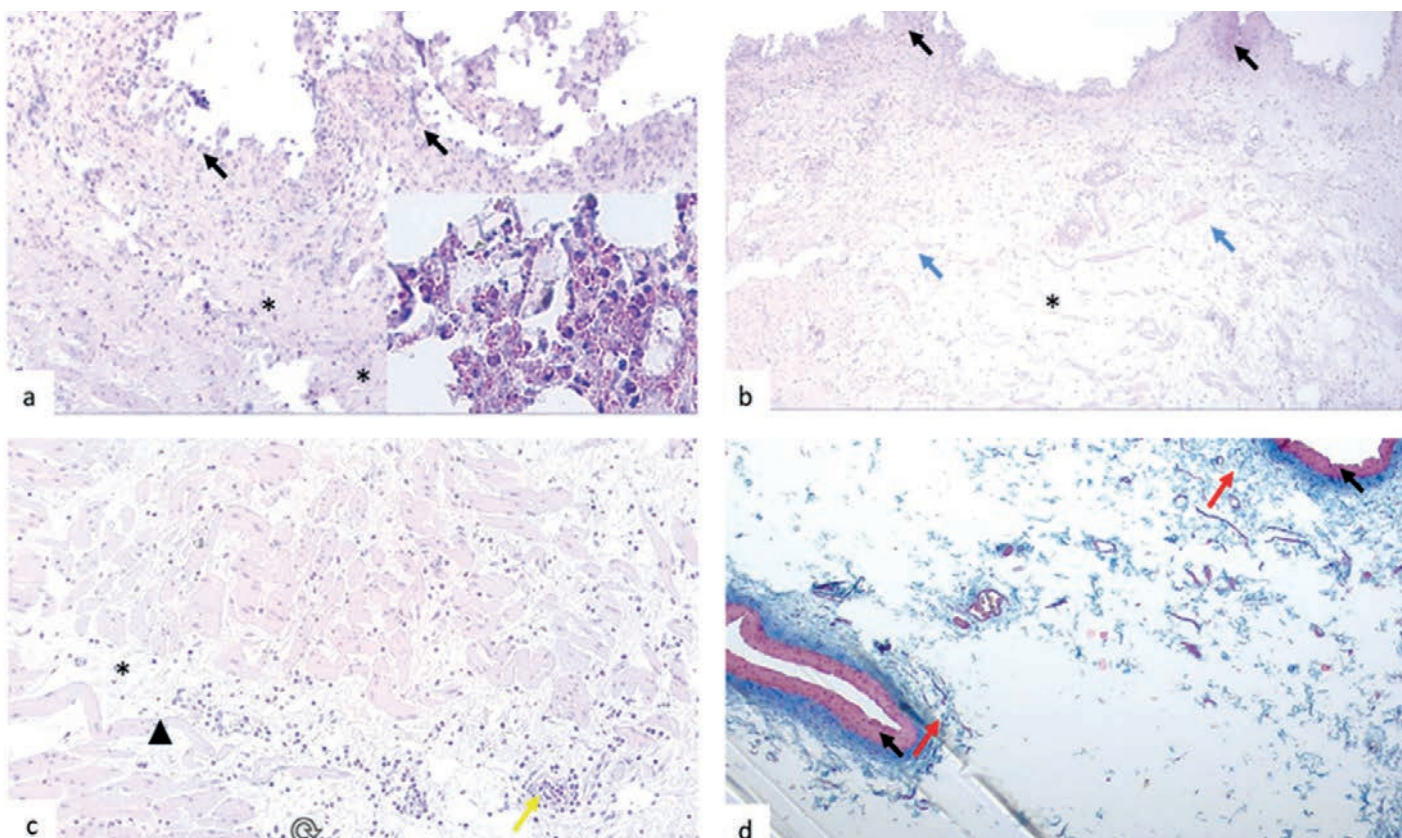


Рисунок 4 – aesPLLa. 30 сут

Черные стрелки – эпителиальные клетки, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – собственная пластинка слизистой оболочки, красные стрелки – волокна коллагена, синие стрелки – фрагменты имплантата, желтая стрелка – клеточная инфильтрация.

а – в эпителиальном слое наблюдается рассеянная инфильтрация эозинофилами, лимфоцитами и макрофагами (*черные стрелки*). Фокально отмечается гиперхромность ядер и легкие дистрофические изменения клеток эпителия. Истончение эпителия сопровождается деструкцией межклеточных контактов, что сопровождается эрозиями. В собственной пластинке слизистой оболочки (*звездочка*) отмечается отек и разрежение стромы. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – слизистый слой (*звездочка*) рыхлый и отечный. Фрагменты aesPLLa (*синие стрелки*) рыхло распределены в собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

с – в строме наблюдаются мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*), сохраняющие свою структуру и пространственную ориентацию. Отмечается умеренный отек в окружающей соединительной ткани, сопровождающийся разрежением стромы, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией (*желтая стрелка*). Звездочкой отмечены участки рыхлой соединительной ткани со значительным отеком. Несмотря на отек, мышечные волокна остаются интактными, без признаков тяжелых дистрофических изменений или воспалительной инфильтрации. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д – окраска по Массону выявляет тонкие коллагеновые волокна (*красные стрелки*) в собственной пластинке слизистой оболочки, однако они не формируют фиброзной капсулы вокруг остатков aesPLLa. Коллагеновые волокна распределены равномерно в строме без признаков склероза или гиперплазии. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

представлена рыхлой соединительной тканью без признаков фиброза. Отмечались единичные лимфоциты и плазматические клетки, распределенные равномерно. Наличие единичных гигантских многоядерных клеток вокруг фрагментов имплантата указывало на начало процессов деградации при минимальной воспалительной реакции. Мышечные волокна располагались упорядоченно, без признаков фиброза, склероза или дистрофических изменений. Между волокнами коллагена определялись тонкие равномерно распределенные волокна коллагена без признаков утолщения.

Во всех 8 (100%) случаях отмечалось формирование тонкой фиброзной капсулы, четко отграничивающей имплантат от окружающих тканей. Коллагеновые волокна вокруг имплантата были организованы в параллельные пучки, образуя тонкую капсулу с упорядоченной гистоархитектоникой. Во всех случаях капсула была умеренно выражена, фокально образована разреженным коллагеном с утолщением волокон. Воспаление и гигантоклеточная реакция не превышали 1 балла, что свидетельствует о высокой биосовместимости материала и отсутствии выраженной иммунологической реакции.



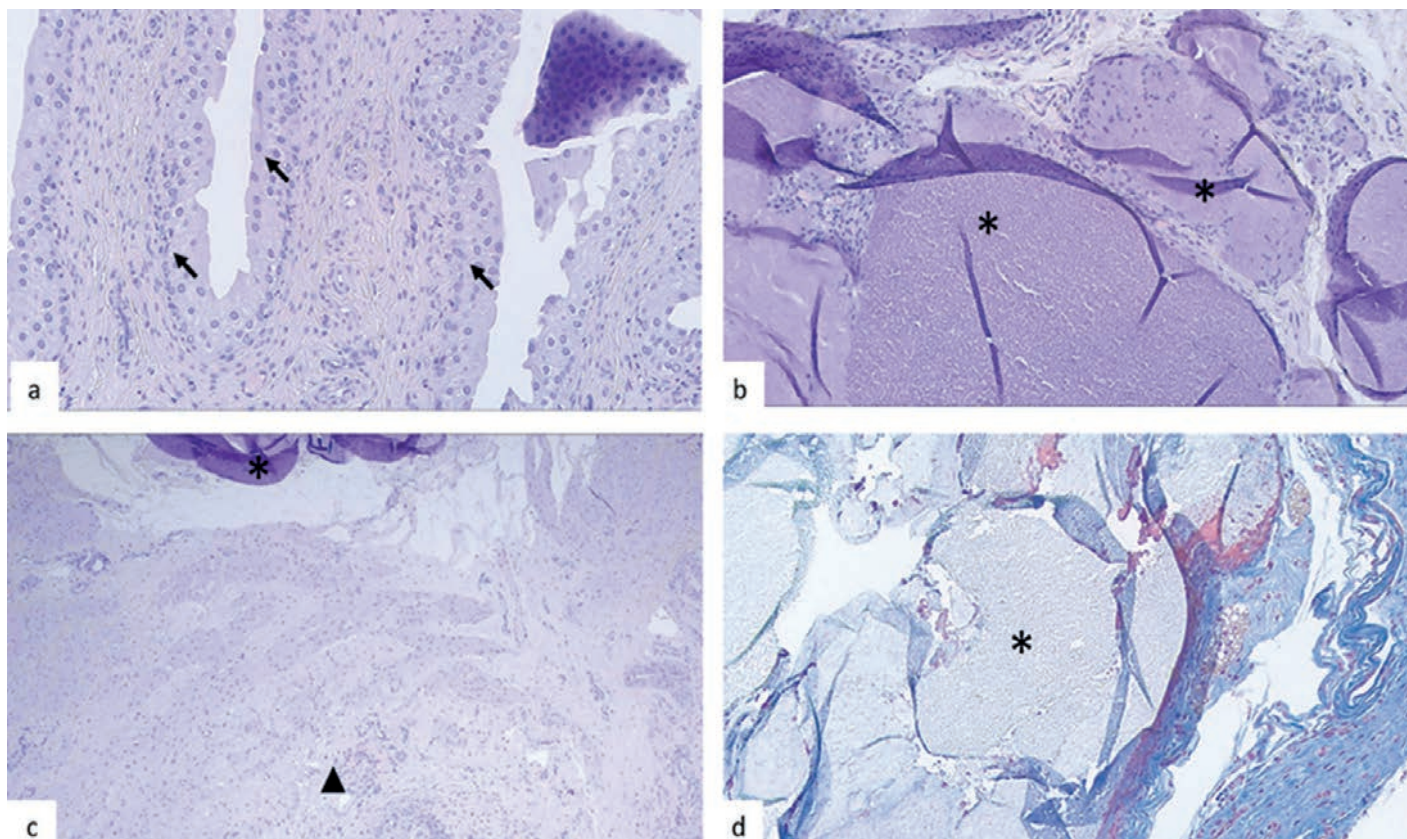


Рисунок 5 – Vantris. 30 сут

Черные стрелки – эпителиальные клетки, звездочка – наполнитель, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, красные стрелки – фиброзная капсула.

а – клетки переходного эпителия (*черные стрелки*) с легкими дистрофическими изменениями. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой соединительной тканью с умеренной васкуляризацией. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – остатки Vantris (*звездочка*) сохраняют компактную однородную структуру, что свидетельствует о стабильности материала и его медленной биodeградации. Появление единичных гигантских многоядерных клеток свидетельствует о начале деградации материала с минимальной воспалительной реакцией. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой соединительной тканью. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

с – мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*) сохраняют структуру и пространственную ориентацию, без признаков повреждения или воспалительной инфильтрации. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

д – тонкая фиброзная капсула (*красные стрелки*) хорошо отграничивает имплантат (*черная звездочка*) от окружающих тканей. Материал имплантата окружен плотными коллагеновыми волокнами, компактно организованными в параллельные пучки, формируя капсулу с упорядоченной гистоархитектоникой волокон. Мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*) сохраняют морфологическую целостность и пространственную ориентацию. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x100

#### Синтетические биоматериалы (aesPLLa, Vantris). 30 сут

**aesPLLa.** На 30 сут после имплантации aesPLLa гистологическое исследование выявило нарушение целостности эпителия во всех образцах (табл. 2, рис. 4). В 8 (100%) случаях были отмечены тяжелые гистопатологические изменения, включая десквамацию, истончение, гиперплазию и эрозивные изменения. Средний балл повреждений составил (2.5 [2.0 – 3.0] балла), что свидетельствовало о выраженной реакции эпителия на имплантат. Клеточный состав и организация эпителия также демонстрировали отклонения от нормы: средний балл патологических изменений (нарушение стратификации, дистрофия, вакуолизация клеток) составил (1.5 [1 – 2] балла), что

соответствовало умеренным и выраженным изменениям. Также наблюдалась диффузная эозинофильная инфильтрация, медианный балл (3 [3 – 3] балла), что соответствовало тяжелой степени повреждения. Фокально также определялись рассеянные лимфоциты и единичные плазматические клетки (0.5 [0 – 1] баллов). Гистопатологические признаки метаплазии, диспластических изменений и атипии отсутствовали во всех образцах.

В собственной пластинке слизистой оболочки строение соответствовало гистологической норме и было представлено рыхлой волокнистой соединительной тканью. Отмечались рассеянные лимфоциты и плазматические клетки, а также эозинофилы, распределенные преимущественно субэпителиально.



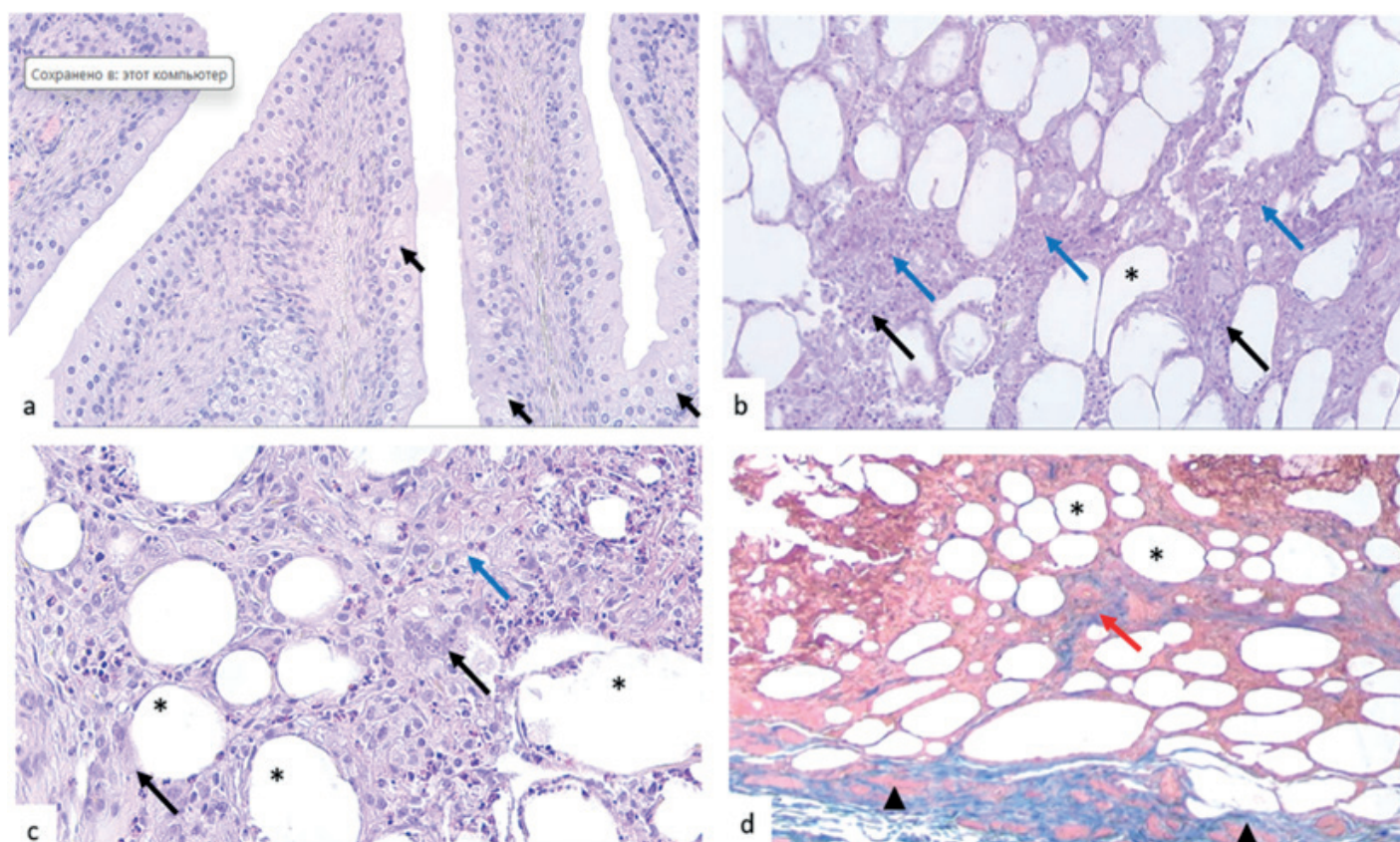


Рисунок 6 – Аутолипотрансплант. 14 сут

Короткие черные стрелки – эпителиальные клетки, синие стрелки – воспалительная инфильтрация, красные стрелки – коллагеновые волокна, звездочка – жировые кисты, наконечники стрелок – мышечные волокна.

а – многослойный переходный эпителий мочевого пузыря сохраняет свою целостность и непрерывность на всем протяжении (*черные стрелки*) с легкими дистрофическими изменениями. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – аморфная и дезорганизованная соединительная ткань с крупными жировыми вакуолями и вакуолизированными кистами, образованными из разрушенных адипоцитов (*звездочка*). Кистозная дегенерация жировой ткани, тяжистые разрастания плотной соединительной ткани. Звездочками обозначены жировые кисты с тонкими стенками, заполненные остатками липидов и большим количеством лимфоцитов (*синие стрелки*) и многоядерных гигантских клеток (*черные стрелки*). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

с – жировые кисты (*звездочка*) увеличенных размеров, разделенные тонкими фиброзными перегородками. Многоядерные гигантские клетки (*черные стрелки*), что свидетельствует о фагоцитозе остатков липидов. Гистологическая картина подтверждает развитие стеатонекроза с образованием кистозных полостей. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x200

д – в большей части гистологических срезов определяются волокна коллагена голубого и синего цвета, формирующие диффузные поля с единичными жировыми кистами (*звездочка*), разделенными тонкими перегородками фиброзной ткани. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

Строение мышечного слоя соответствовало гистологической норме и было представлено мышечными волокнами без признаков дистрофических изменений, гиперхромности ядер или кариопикноза. Признаков разрастания соединительной ткани между мышечными волокнами или инфильтрации иммунными клетками не выявлено.

Формирование капсулы вокруг имплантата не наблюдалось ни в одном из случаев. Коллагеновые волокна равномерно распределялись во всех полях зрения, не образуя фокальных скоплений, клеточные элементы, характерные для соединительнотканного ремоделирования, не отмечались. Воспалительная реакция и гигантоклеточная инфильтрация также отсутствовали.

**Vantris.** На 30 сут после имплантации Vantris морфологическая структура уротелия была сохранена (табл. 2, рис. 5). В 4 (50%) случаях структура эпителия соответствовала гистологической норме, тогда как в остальных 4 (50%) образцах наблюдались незначительные изменения, включая фокальное истончение и парабазальную гиперплазию, с медианным баллом (0.5 [0 – 1] балла), что соответствовало минимальным изменениям. В 3 (37.5%) случаях отмечались признаки нарушения стратификации ядер, легкой дистрофии и вакуолизации цитоплазмы клеток и были представлены минимальными изменениям с медианным баллом (0 [0 – 1] баллов). На данном этапе воспалительная реакция в эпителии практически отсутствовала: полиморфноядерные нейтрофилы и эозинофилы, лим-



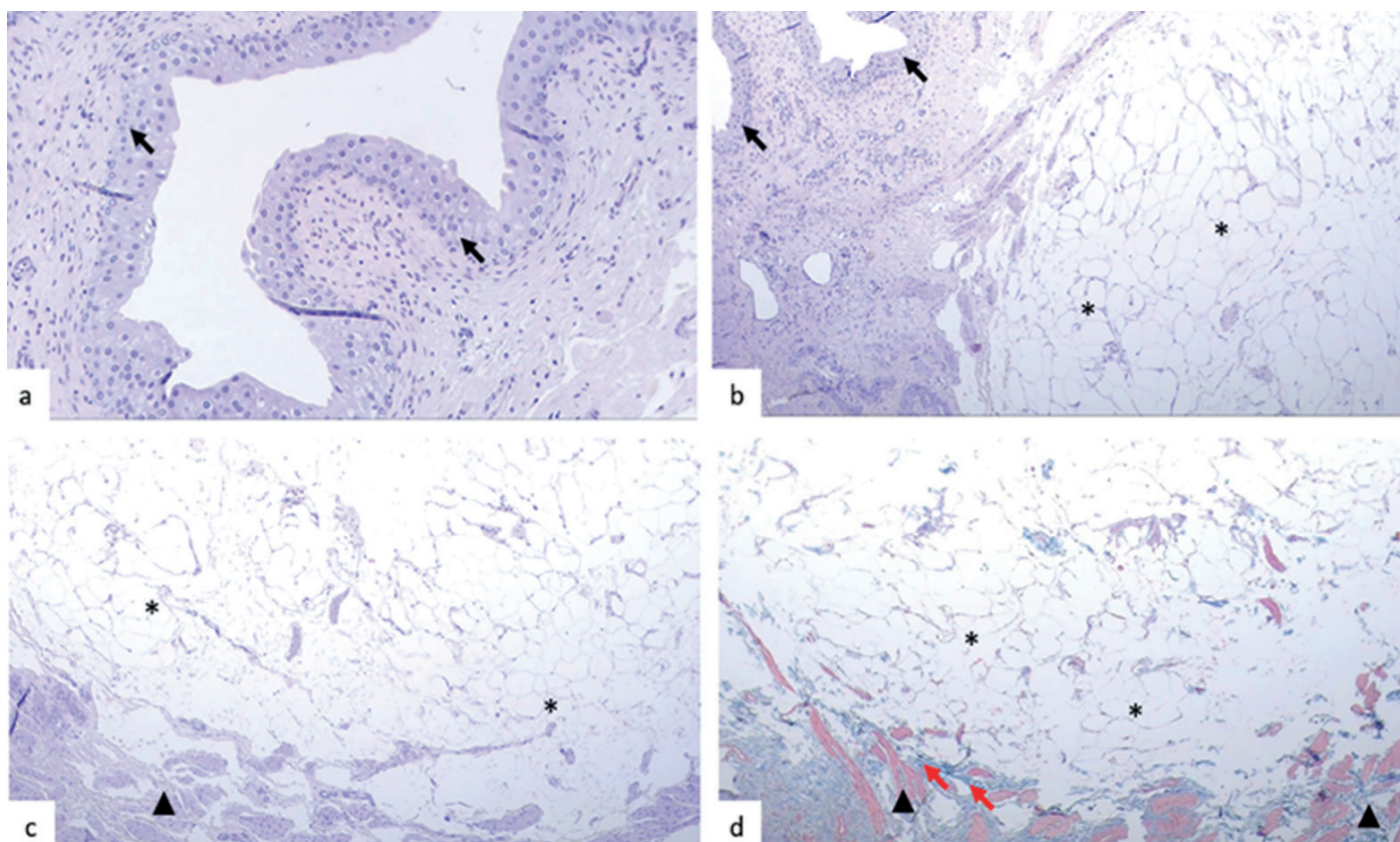


Рисунок 7 – PRP+Аутолипотрансплант. 14 сут

Обозначения: чёрные стрелки – эпителиальные клетки, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – аутолипотрансплант, красные стрелки – волокна коллагена.

а – многослойный переходный эпителий мочевого пузыря сохраняет свою целостность и непрерывность на всем протяжении (*черные стрелки*), состоит из 5-6 слоев клеток с упорядоченным расположением ядер и четко выраженной базальной мембраной. Признаки метаплазии, атипии или воспаления отсутствуют, что свидетельствует о хорошей адаптации эпителия к инъекции PRP и аутолипотрансплантата. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – эпителий (*черные стрелки*) сохраняет многослойную структуру без признаков метаплазии или атипии. Под уротелием расположена собственная пластинка слизистой оболочки с участками жирового липотрансплантата (*звездочка*), представленного адипоцитами с четкими контурами и сохраненной ячеистой структурой. Липотрансплантат демонстрирует высокую степень сохранности, большая часть адипоцитов сохраняет округлую форму. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

с – в собственной пластинке слизистой оболочки находятся фрагменты липотрансплантата (*звездочка*), представленные сохранными адипоцитами. Между фрагментами жировой ткани наблюдаются тонкие фиброзные перегородки и кровеносные сосуды. Мышечные волокна мочевого пузыря интактны (*наконечники черных стрелок*), сохраняют свою структуру и пространственную ориентацию. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д – окраска по Массону выявляет тонкие синие и голубые коллагеновые волокна (*красные стрелки*), равномерно распределенные по периферии липотрансплантата (*звездочка*). Эти волокна формируют тонкую коллагеновую капсулу, которая четко отграничивает липотрансплантат от окружающих тканей, однако не сопровождается диффузным уплотнением или склерозом. Липотрансплантат демонстрирует высокую степень выживаемости и стабильности, адипоциты окружены коллагеновой сетью с умеренной васкуляризацией. Мышечные волокна (*наконечники черных стрелок*) сохраняют нормальную архитектуру. Признаков выраженного воспаления или диффузного жирового некроза не выявлено, что свидетельствует о высокой биосовместимости PRP и аутолипотрансплантата. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

фоциты и плазматические клетки не определялись. Многоядерные гигантские клетки отсутствовали, что свидетельствует об отсутствии гранулематозного воспаления и реакции на инородное тело. Метаплазия, диспластические изменения и атипия отсутствовали во всех образцах. Структура собственной пластинки оставалась неизменной, без признаков фиброза и патологической васкуляризации, лишь в отдельных случаях

выявлялись единичные лимфоциты и многоядерные гигантские клетки (0 – 0.25 баллов). Мышечные волокна, прилегающие к имплантату, сохраняли гистологическое строение, были упорядоченными, без признаков фиброза, склероза или воспаления.

На 30 сутки после имплантации Vantris во всех 8 (100%) случаях сформировалась тонкая фиброзная капсула, которая хорошо отграничивала имплантат от

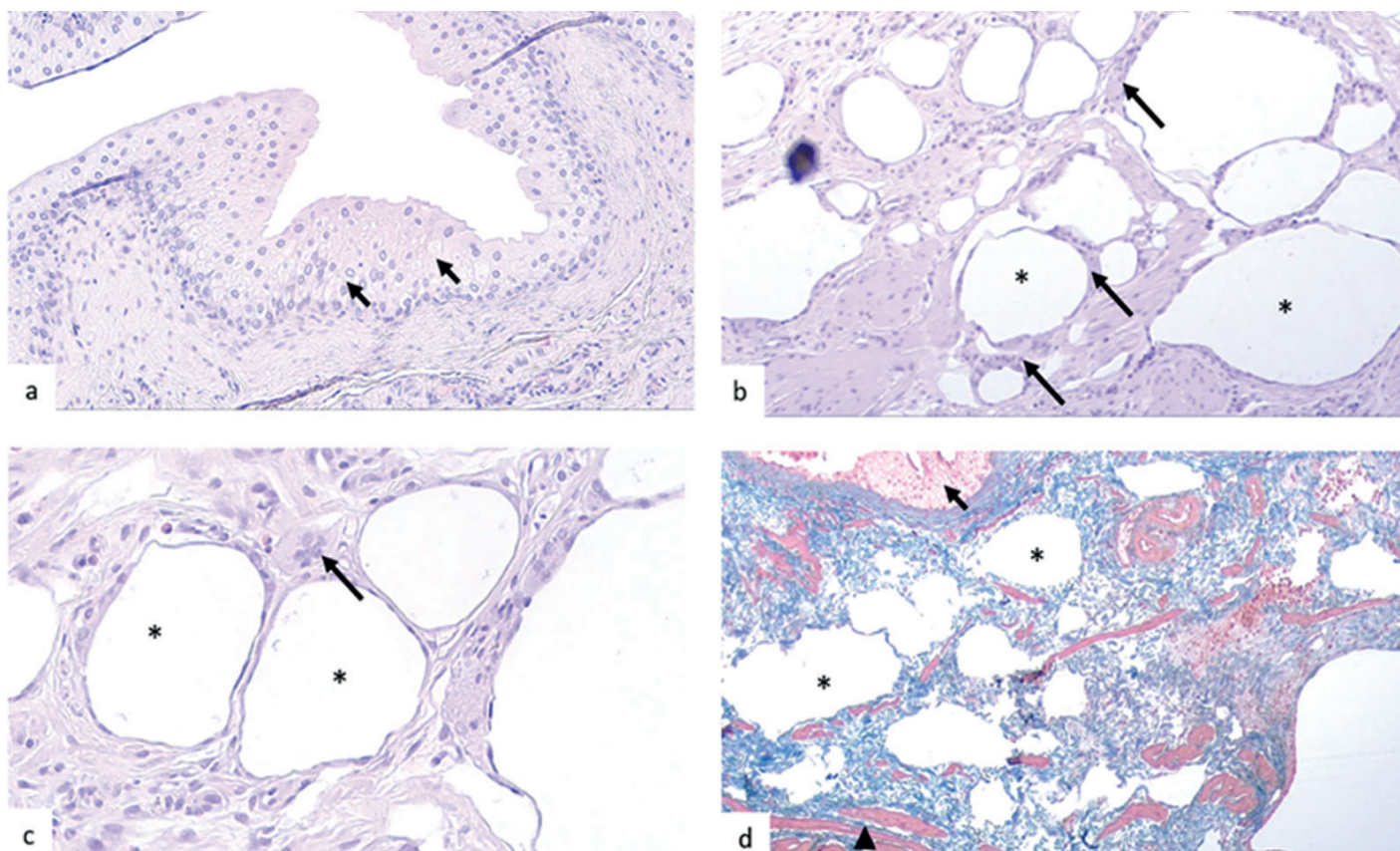


Рисунок 8 – Аутолипотрансплант. 30 сут

Короткие черные стрелки – эпителиальные клетки, длинные черные стрелки – многоядерные гигантские клетки, черные наконечники стрелок – мышечная ткань, звездочка – жировые кисты.

а – многослойный переходный эпителий мочевого пузыря сохраняет свою целостность и непрерывность на всем протяжении (*черные стрелки*) с фокальной гиперплазией и легкими дистрофическими изменениями. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – кистозная дегенерация жировой ткани, тяжистые разрастания плотной соединительной ткани. Звездочками обозначены жировые кисты с тонкими стенками, заполненные остатками липидов и большим количеством многоядерных гигантских клеток. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

в – жировые кисты (*звездочка*) увеличенных размеров, разделенные тонкими фиброзными перегородками. Стрелками отмечены единичные многоядерные гигантские клетки, что свидетельствует о фагоцитозе остатков липидов. Гистологическая картина подтверждает развитие стеатонекроза с образованием кистозных полостей. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x200

г – в большей части гистологических срезов определяются волокна коллагена голубого и синего цвета, формирующие диффузные поля с единичными жировыми кистами (*звездочка*), разделенными тонкими перегородками фиброзной ткани. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

окружающих тканей. Материал имплантата был окружен плотными коллагеновыми волокнами, организованными в параллельные пучки. Средняя толщина капсулы составила (1 [1 – 1] балл), что соответствует умеренно выраженной капсуле по полуколичественной шкале. Фиброз и плотность коллагеновых волокон соответствовали (1 [1 – 1.25] баллу), что указывало на разреженный коллаген с локальным утолщением волокон, без признаков выраженного фиброза или гиалинизации. Клеточный состав капсулы соответствовал (1 [1-1] баллу), определялись фибробласты и редкие макрофаги ( $\leq 5$  клеток в 5 полях зрения x200), что свидетельствовало об организованной ткани без выраженной воспалительной инфильтрации. Лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация была минимальной ( $\leq 5$  клеток в 5 полях зрения x200). Гигантоклеточная реакция находилась в пределах (1 [1 – 1] бал-

ла), что свидетельствовало о редком присутствии гигантских клеток (1-4 клетки в 5 полях зрения x200). Отсутствие массивной гигантоклеточной инфильтрации указывало на благоприятную биосовместимость имплантата и отсутствие выраженной реакции на инородное тело.

## Аутологичные трансплантаты

### (Аутолипотрансплант

### и PRP+Аутолипотрансплант). 14 сут

#### Аутолипотрансплант. Через 14 сут после имплан-

тации аутолипотрансплантата в стенке мочевого пузыря наблюдаются выраженные признаки резорбции жировой ткани с замещением фиброзной тканью (табл. 1, рис. 6). В 4 (50%) образцов были отмечены легкие дистрофические изменения, минимальная вакуолизация цитоплазмы и слабая инфильтрация лимфоцитами.



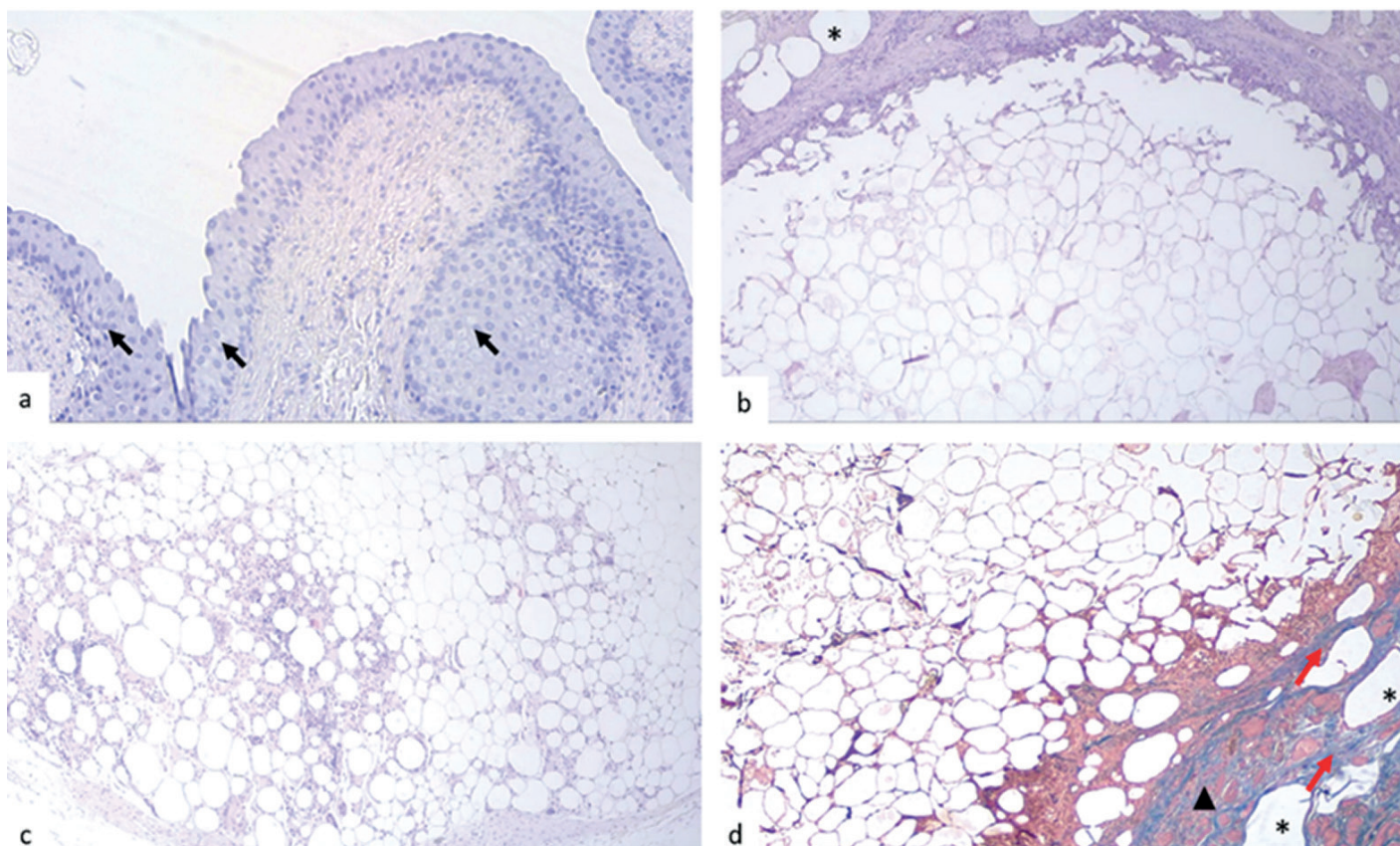


Рисунок 9 – PRP+Аутолипотрансплант. 30 сут

Короткие черные стрелки – эпителиальные клетки, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – жировые кисты, красные стрелки – волокна коллагена.

а – эпителий образован многослойным переходным эпителием, сохраняющим строение и полярность ядер клеток (*черные стрелки*) с легкими дистрофическими изменениями. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой соединительной тканью с умеренной васкуляризацией. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – жировая ткань имплантата компактно представлена в собственной пластинке слизистой оболочки, формируя округлый узел, окруженный соединительной тканью, формирующей плотную капсулу. Строение адипоцитов сохранено, однако местами отмечается их частичная деформация, что может свидетельствовать о начале ремоделирования ткани. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

с – физиологическая жировая ткань с очаговой кистозной дегенерацией и очаговыми разрастаниями соединительной ткани с миксоидной дегенерацией. Воспалительная реакция минимальна, диффузной лимфоцитарной инфильтрации или гигантских клеток инородных тел не наблюдается. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д - окраска по Массону выявляет коллагеновые волокна (*красные стрелки*), которые организованы в рыхлую сеть в строме. Жировая ткань (*звездочка*) сохранена, однако местами наблюдаются жировые кисты и фиброзные прослойки, что указывает на частичное ремоделирование жировой ткани. Мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*) сохраняют целостность и пространственную ориентацию, без признаков тяжелых дистрофических изменений или воспалительной инфильтрации. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

Жировая ткань в зоне имплантации подверглась активной резорбции, что сопровождалось образованием жировых кист и диффузной воспалительной реакцией. В собственной пластинке слизистой оболочки были зарегистрированы умеренный фиброз (1.5 балла), значительная лимфоцитарная инфильтрация (3 балла), а также выраженное скопление многоядерных гигантских клеток (3 балла). Воспалительный инфильтрат был представлен нейтрофилами (1 [0.75 – 1] балл), эозинофилами (1 [1 – 1] балл), лимфоцитами (3 [3 – 3] балла) и макрофагами (3 [2.75 – 3] балла).

Мышечный слой остался относительно интактным, однако в отдельных гистологических срезах наблюдался минимальный фиброз и склероз (0 – 1 балл). Воспалительная инфильтрация в мышечном слое не была выявлена.

Капсула вокруг имплантата сформировалась во всех 8 (100%) случаях, демонстрировала выраженную степень фиброзного ремоделирования с активным замещением трансплантата. Капсула вокруг имплантата была представлена плотной соединительнотканной структурой с толщиной (2 [2 – 3] балла). Была зарегистрирована диффузная инфильтрация фибробласта-



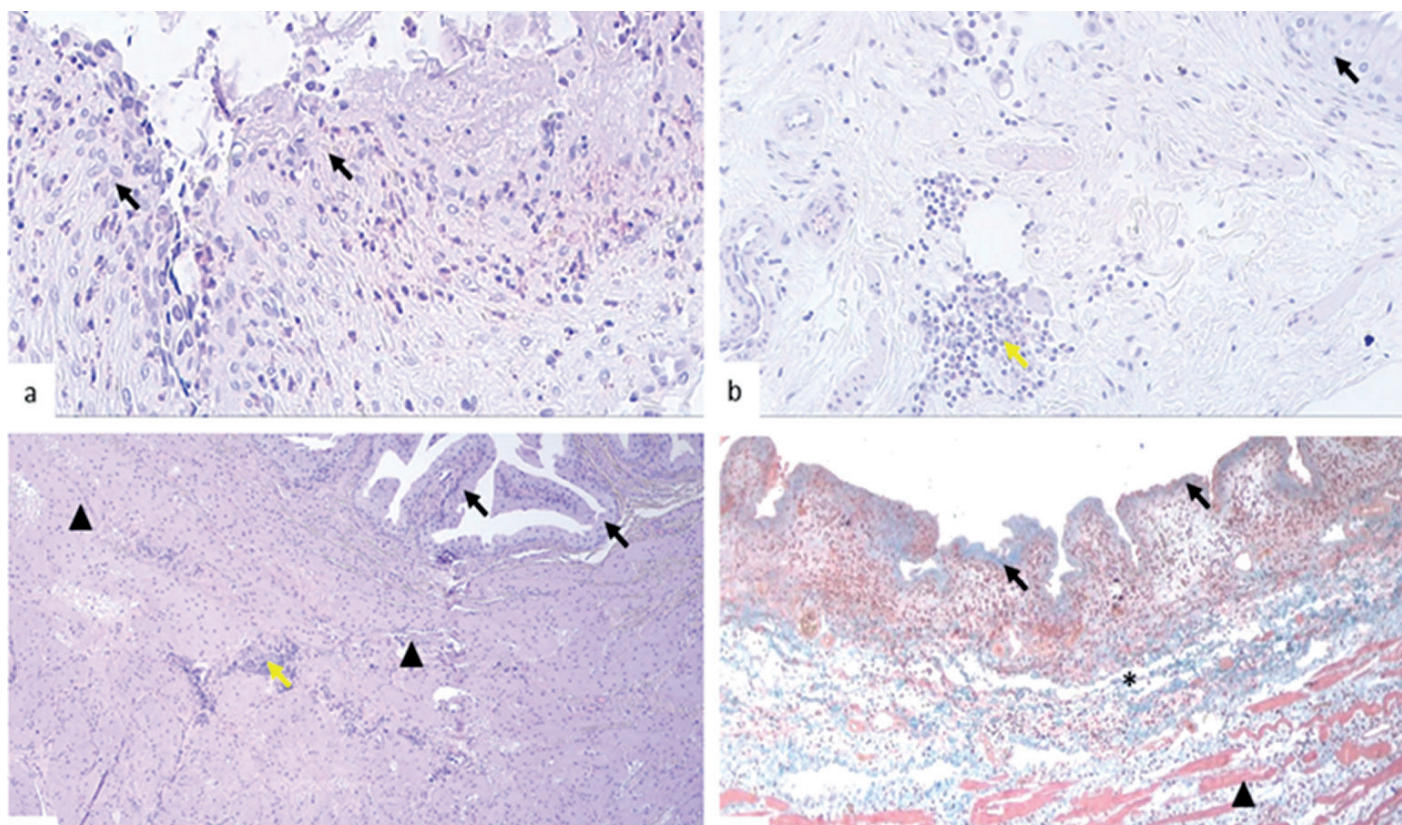


Рисунок 10 – NaCl 0.9%. 14 сут

Черные стрелки – эпителиальные клетки, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – собственная пластинка слизистой оболочки, синие стрелки – фрагменты имплантата, желтая стрелка – клеточная инфильтрация.

а – в эпителиальном слое наблюдается рассеянная инфильтрация эозинофилами, лимфоцитами и макрофагами (*черные стрелки*). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – в собственной пластинке слизистой оболочки определяется периваскулярный клеточный инфильтрат, представленный лимфоцитами и макрофагами (*желтая стрелка*). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

с – мышечные волокна (*наконечник черной стрелки*), сохраняют свою структуру и пространственную ориентацию. Отмечается умеренный отек с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией (*желтая стрелка*). Несмотря на отек, мышечные волокна интактны, без признаков тяжелых дистрофических изменений или воспалительной инфильтрации. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д – окраска по Массону выявляет тонкие коллагеновые волокна в собственной пластинке слизистой оболочки, однако они не формируют скопления и их количество не превышает физиологической нормы. Окр.: трихромом Массона. Ув.: x40

ми, макрофагами и лимфоцитами. Плотность коллагеновых волокон оценивалась в (2 [2 – 2.25] балла), что указывало на формирование организованной соединительной ткани. Гигантоклеточная реакция также была максимально выражена (3 балла), что свидетельствовало об интенсивной фагоцитарной активности макрофагов и деградации трансплантата.

**PRP+Аутолипотрансплант.** Через 14 сут после имплантации в стенке мочевого пузыря наблюдалось частичное ремоделирование трансплантата, умеренная васкуляризация и минимальная воспалительная реакция (табл. 1, рис. 7). Эпителиальный слой в 6 (75%) случаях соответствовал гистологической норме, в 2 (25%) случаях наблюдались легкие дистрофические изменения или воспаление. В отдельных гистологических срезах отмечена незначительная гиперплазия и вакуолизация клеток, однако признаков дисплазии или метаплазии не было выявлено.

В собственной пластинке слизистой оболочки отмечено незначительное утолщение коллагеновых волокон (0.5 балла), что свидетельствовало о начальных признаках фиброзного ремоделирования. Умеренное увеличение васкуляризации (1.5 балла) указывало на активное восстановление сосудистого русла в ответ на трансплантацию. Воспалительная реакция была минимальна, в некоторых участках выявлены единичные лимфоциты и плазматические клетки (1-2 балла). Многоядерные гигантские клетки были единичными (1 – 1.25 балла). Мышечный слой сохранил интактную структуру, без признаков фиброза, склероза или воспалительной инфильтрации. Гладкомышечные волокна были расположены упорядоченно, ядра клеток – равномерно распределены. Формирование фиброзной капсулы вокруг трансплантата наблюдалось во всех 8 (100%) случаях. Средняя толщина капсулы составила (1 [1 – 2] балла), что указывало на умеренную степень



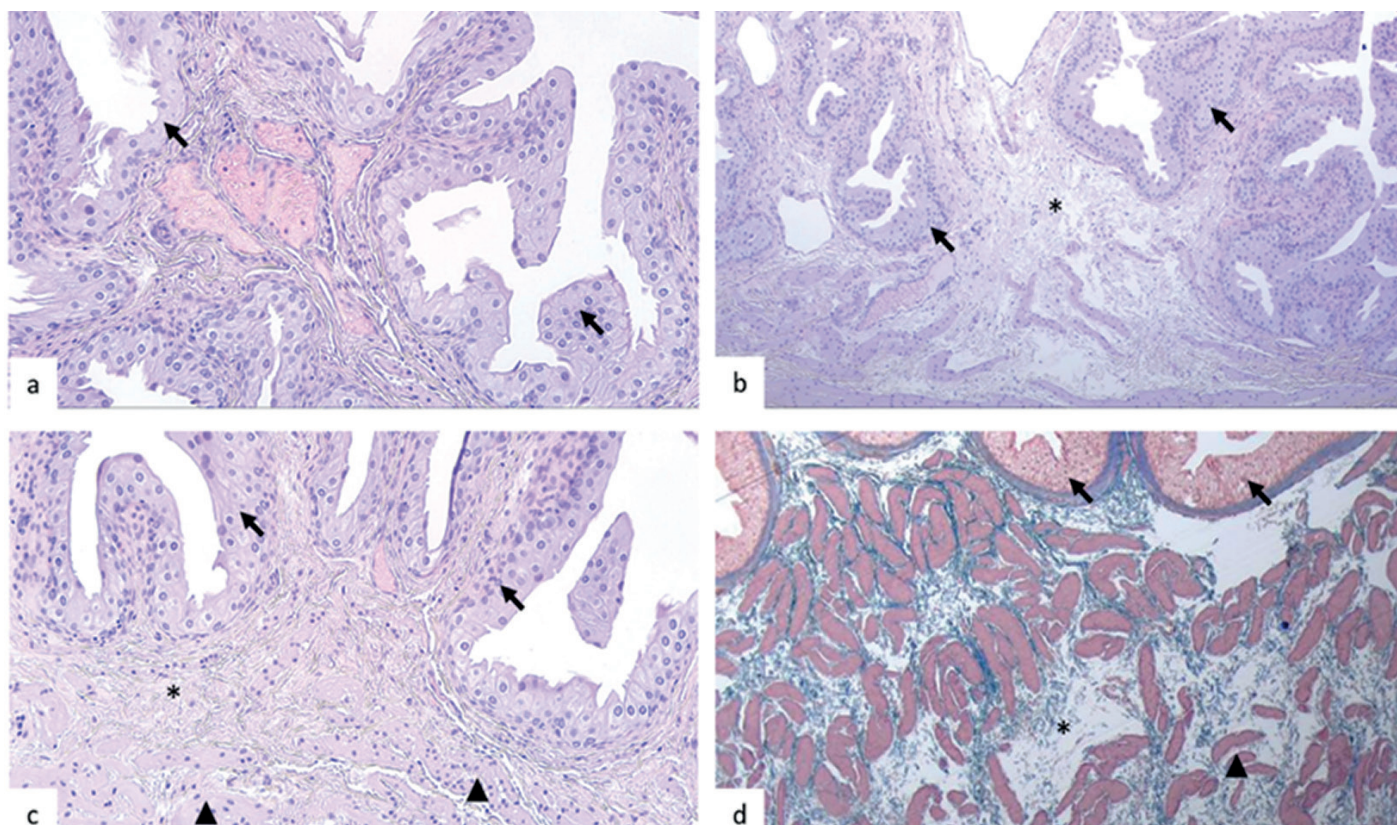


Рисунок 11 – NaCl 0.9%. 30 сут

Черные стрелки – эпителиальные клетки, наконечник черной стрелки – мышечные волокна, звездочка – собственная пластинка слизистой оболочки.

а – отмечается незначительная гиперплазия уротелия с умеренным увеличением количества клеточных слоев и вакуолизацией цитоплазмы, фокально сопровождающаяся легкими дистрофическими изменениями (*черные стрелки*). Структура эпителия сохранена, базальная мембрана хорошо выражена. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x100

б – умеренное утолщение уротелия (*черные стрелки*). Собственная пластинка слизистой оболочки (*звездочка*) представлена рыхлой соединительной тканью с единичными периваскулярными лимфоцитами. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

с – мышечные волокна расположены упорядоченно, без признаков дистрофии или атрофии. Остатков имплантата не определяется, что свидетельствует об отсутствии длительного воздействия NaCl 0.9% на мышечный слой мочевого пузыря. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x40

д – в собственной пластинке слизистой оболочки наблюдается равномерное распределение коллагеновых волокон, окрашенных в светло-синий цвет. Строма рыхлая, волокна расположены упорядоченно и не формируют плотных скоплений. Звездочкой указаны участки слабо выраженного разрыхления и отека стромы. Имплантат не определяется, что подтверждает полную резорбцию NaCl 0.9%. Окр.: трихром Массона. Ув.: x40

соединительнотканного ремоделирования. Клеточный состав был представлен фибробластами, макрофагами и лимфоцитами (2 балла). Отмечалось формирование умеренно-плотной соединительной ткани, без признаков выраженного рубцевания. Воспаление в капсуле характеризовалось (1.5 [1 – 2] баллами). Гигантоклеточная реакция была выражена умеренно (2 балла), что свидетельствовало о постепенной деградации трансплантата без выраженного фагоцитоза.

#### Аутологичные трансплантаты (Аутолипотрансплант и PRP+Аутолипотрансплант). 30 сут

**Аутолипотрансплант.** Через 30 сут после имплантации аутолипотрансплантата в стенке мочевого пузыря наблюдаются выраженные признаки

резорбции жировой ткани с активным фиброзным ремоделированием (Таблица 2, Рисунок 8). Эпителиальный слой сохраняет целостность в 100% случаев. Клеточный состав эпителия остается нормальным в 6(75%) случаев, в 2(25%) образцах наблюдаются единичные признаки легкой дистрофии или вакуолизации.

Жировая ткань трансплантата подверглась значительному разрушению с формированием жировых кист и выраженной воспалительной реакцией. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечается развитие легкого и умеренного фиброза (2 – 3 балла), что свидетельствует о замещении жировой ткани плотной соединительной тканью. Васкуляризация существенно снижена (0 – 0.25 балла), что указывает на слабый ангиогенез в зоне имплантации. В зоне транс-

плантата определяется диффузная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и гигантскими клетками (3 балла).

Жировая ткань была в большей степени была заменена кистами малого и среднего размеров, формирующими крупные вакуоли и кисты. Эти структуры чередовались с адипоцитами, демонстрирующими увеличенный диаметр и неправильную форму по сравнению с нормальными жировыми клетками. Кроме того, было выявлено множество кист разного размера, а также адипоцитов как с нормальной морфологией, так и с увеличенным диаметром и неправильной формой по сравнению с типичными клетками. В большинстве полей зрения гистологических срезов было обнаружено лишь небольшое количество адипоцитов с нормальной морфологией, характеризующихся наличием одной крупной липидной капли, занимающей почти весь объем клетки и оттесняющей цитоплазму и ядро к периферии.

Мышечный слой мочевого пузыря не претерпевает значительных изменений, гладкомышечные волокна сохраняют структурную целостность и пространственную ориентацию без признаков воспалительных изменений.

Во всех 8 (100%) случаях отмечается формирование фиброзной капсулы вокруг трансплантата с образованием плотного соединительнотканного барьера, что свидетельствует о его постепенной резорбции и замещении фиброзной тканью. Средняя толщина капсулы составляет 2 (1 – 2) балла, указывая на выраженное разрастание соединительной ткани. Клеточный состав оценивается в 1 (1 – 2) балла, характеризуясь умеренной инфильтрацией фибробластами и макрофагами. Окрашивание трихромом Массона выявило зрелую, хорошо организованную фиброзную (коллагеновую) и фиброваскулярную ткань (2 [2 – 3.25] балла). Коллагеновые волокна окрашивались в насыщенный темно-синий цвет, имели неодинаковую ширину, хаотично извивались и были неравномерно расположены. Уплотненные клетки располагались в линейном порядке между волокнами, а несколько сосудистых пучков проходили параллельно коллагеновым волокнам.

Фиброз и плотность коллагеновых волокон соответствуют 1 (0.75 – 1) баллу, что свидетельствует об умеренной коллагенизации, обусловленной процессами резорбции трансплантата и его постепенным замещением соединительной тканью. Воспалительная реакция в капсуле в части срезов снижена, что является следствием завершения активного иммунного ответа на фоне замещения трансплантата фиброзной тканью. Гигантоклеточная реакция умеренная (1.5 (1 – 2) балла), что указывает на частичную деградацию трансплантата.

### PRP-аутолипотрансплантат

Через 30 суток после имплантации PRP+аутолипотрансплантат наблюдалось активное разрушение жировой ткани и ее замещение плотной соединительной тканью (табл. 2, рис. 9). Строение и целостность эпителия были сохранены, в 1 (125%) случае наблюдались легкие дистрофические изменения.

В зоне имплантата преимущественно наблюдалась физиологическая жировая ткань без морфологических отклонений, состоящая из адипоцитов правильной формы и одинакового размера, с очагами кистозной дегенерации и вакуолизации жировой ткани, очаговыми разрастаниями физиологической соединительной ткани. Морфологически жировая ткань преимущественно состояла из адипоцитов правильной формы и одинакового размера. Фокально наблюдалась легкая кистозная дегенерация жировой ткани с разрастаниями плотной соединительной ткани. Фиброзная ткань была представлена единичными тяжами с миксоидной дегенерацией (0.5 [0 – 1] балла).

В жировой ткани наблюдалось формирование кист, окруженных активной воспалительной инфильтрацией, включающей в себя макрофаги, лимфоциты и гигантские многоядерные клетки. Развитие стеатонекроза подтверждалось образованием единичных кистозных полостей.

Формирование фиброзной капсулы наблюдалось во всех 8 (100%) случаях, однако ее плотность и воспалительная активность были умеренными, что свидетельствовало о контролируемом, но интенсивном процессе тканевого ремоделирования. Гигантоклеточная реакция была умеренной, что указывало на развитие макрофагального звена иммунного ответа, но без массивного фагоцитоза.

### Контрольная группа (NaCl 0.9%)

Изотонический раствор NaCl 0.9% использовался в качестве контрольной группы для оценки реактивных изменений тканей после инъекции. Гистопатологическое исследование выявило полную резорбцию раствора, отсутствие фиброзной капсулы и минимальные признаки воспаления (табл. 1, рис. 10).

На 14 сут в зоне инъекции эпителий сохранял нормальную морфологию только в 1 (12.5%) случае, тогда как в 7 (87.5%) случаях наблюдались изменения в виде эрозии, истончения и гиперплазии (табл. 1, рис. 10). В некоторых участках отмечалась вакуолизация цитоплазмы клеток и легкие нарушения стратификации ядер. В части гистологических срезов отмечалась умеренная инфильтрация лимфоцитами (1 [1 – 2] балла) и единичные плазматические клетки, единичные полиморфноядерные нейтрофилы. Многоядерные гигантские клетки отсутствовали.

В собственной пластинке слизистой оболочки отмечалось легкое полнокровие сосудов и фокальные периваскулярные скопления лимфоцитов в 2 (25%) случаев. Признаков фиброза не наблюдалось. Мышечный слой сохранял нормальную морфологию, гладкомышечные волокна располагались упорядоченно, без признаков воспаления, склероза или фиброза. На 30 сут эпителиальный слой в 6 (75%) случаях соответствовал норме, в 2 (25%) случаях отмечалась фокальная гиперплазия, гистопатологические признаки нарушения стратификации эпителия и легкие дистрофические изменения (табл. 2, рис. 11). Регистрировались единичные лимфоциты и плазматические клетки, полиморфноядерные гранулоциты и эозинофилы не были выявлены.



## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании изучалась стабильность и биосовместимость имплантированных в подслизистый слой мочевого пузыря аутолипотрансплантата, аутолипотрансплантата в комбинации с плазмой обогащенной тромбоцитами в сравнении с синтетическими объемообразующими наполнителями (aesPLLa, Vantris) в эксперименте на кроликах.

Во всех исследованных образцах введение объемообразующих материалов в подслизистый слой мочевого пузыря приводило к формированию болюсов, однако их форма и стабильность существенно различались в зависимости от типа материала и его взаимодействия с тканями. Так, aesPLLa, Vantris формировали вытянутые и умеренно низкие болюсы, аутолипотрансплантаты образовывали округлый болюс, а при инъекции NaCl 0.9% материал не удерживал форму и полностью резорбировался в течение короткого времени.

Использование aesPLLa обеспечивало умеренное растекание болюса за счет вязкости материала, частично резорбирующегося в течение периода наблюдения.

Гидрофильные свойства Vantris обеспечивали равномерное распределение наполнителя в ткани.

Липофильные свойства жировой ткани позволили сформировать округлый болюс. При использовании аутолипотрансплантата без PRP болюс сохранял свою форму на ранних этапах (30 сут), но резорбция и воспалительная реакция приводили к значительному его разрушению и замещению фиброзной тканью. Добавление PRP приводило к более длительному сохранению формы и структуры болюса за счет улучшения выживаемости жировой ткани. Это согласуется с ранее опубликованными данными, указывающими на положительное влияние PRP на выживаемость жирового трансплантата [13, 14, 15, 16, 17, 18]. PRP замедлял резорбцию и улучшал структуру болюса благодаря своим противовоспалительным свойствам, стимулируя ангиогенез и снижая воспаление. Гистоморфометрический анализ показал, что комбинирование PRP с аутолипотрансплантатом не выявил активного воспалительного, аллергического или некротического паттерна в зоне имплантации. Биокomплекс PRP-трансплантат демонстрировал биосовместимость, отсутствие выраженного иммунного ответа, что согласуется с данными о противовоспалительных свойствах PRP [10]. Результаты дополняют данные исследований использовавших аутологичный жир для лечения недержания мочи [14, 16].

Vantris демонстрировал высокую биосовместимость, что подтверждалось отсутствием выраженной воспалительной реакции и умеренным фиброзом вокруг болюса. Имплантат сохранялся в тканях мочевого пузыря, подтверждая его стабильность сохранение терапевтического эффекта. Одним из важных гистологических наблюдений стало формирование тонкой фиброзной капсулы вокруг имплантата, что служит естественным барьером, предотвращая диффузию материала и обеспечивая его фиксацию в месте введения. С течением времени наблюдалась незначи-

тельная адаптация объемов, однако эффект увеличения тканей сохранялся во всех случаях. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о высокой биостабильности, хорошей интеграции и прогнозируемом клиническом поведении Vantris, что делает его перспективным средством для терапии в урологической практике.

При использовании aesPLLa наблюдалась выраженная миграция имплантата, указывая на их низкую стабильность в тканях. В случаях Vantris и аутолипотрансплантата отмечалась умеренная миграция, однако при сочетании аутолипотрансплантата с PRP степень миграции снижалась, что подтверждает его стабилизирующий эффект. В случае NaCl 0.9% миграция отсутствовала, так как материал полностью резорбировался. Таким образом, в случаях Vantris и PRP + Аутолипотрансплантата наблюдалась лучшая стабильность, тогда как aesPLLa демонстрировали значительную миграцию и низкую фиксацию в стенке мочевого пузыря.

В ходе исследования установлено, что во всех исследованных образцах при использовании aesPLLa, Vantris, аутолипотрансплантатов с и без PRP присутствие имплантата вызывало умеренное уплощение уротелия и формирование выпячивания в просвет органа, что свидетельствует о контролируемом распределении биоматериала в тканях без признаков инвазивного роста или патологической трансформации. Данный эффект подтверждает способность имплантатов обеспечивать необходимый объемный эффект без значительных морфологических изменений в уротелии и мышечном слое.

Подводя итоги, необходимо отметить, что в ходе исследования выявлены значимые различия в миграции, форме болюса и приживаемости различных типов имплантатов, которые можно объяснить не только их составом, но и особенностями анатомии стенки мочевого пузыря.

Одним из критических факторов, влияющих на распределение имплантата и его стабильность, является отсутствие выраженного коллагенового подслизистого слоя. В отличие от других органов, стенка мочевого пузыря кролика характеризуется преобладанием рыхлой соединительной ткани с неравномерным распределением коллагеновых волокон, что создает ограниченные условия для механической фиксации вводимых материалов. Отсутствие плотного коллагенового каркаса определяет более высокую подвижность имплантатов и, как следствие, их смещение или деформацию во времени. Это особенно выражено в группах, где использовались биodeградируемые материалы, такие как aesPLLa.

Результаты исследования показали, что наибольшая степень смещения отмечена в группе aesPLLa, тогда как Vantris и аутологичные трансплантаты демонстрировали более стабильное распределение. Этот эффект объясняется слабой фиксацией полимерных материалов в собственной пластинке слизистой оболочки, которая не обладает достаточной механической плотностью для удержания имплантата в стабильном

положении. Более того, отсутствие выраженной коллагеновой структуры приводит к увеличению подвижности имплантата вследствие сокращения детрузора, что усугубляет его миграцию.

В группах Vantris и аутолипотрансплантатов наблюдалось формирование тонкой, но организованной капсулы, ограничивающей движение имплантата. Формирование такой капсулы, вероятно, обусловлено наличием достаточного количества фибробластов и взаимодействием имплантата с окружающей соединительной тканью. Однако в случае aesPLLa наблюдалась высокая степень дисперсии материала, что исключало возможность образования четкой границы имплантата.

Анализ гистологических срезов показал, что материалы с высокой биodeградацией, такие как aesPLLa, характеризуются неравномерным распределением в подслизистом слое, что связано с низкой устойчивостью к механическим нагрузкам и слабым фиксирующим эффектом стенки мочевого пузыря. В отличие от них, аутолипотрансплантат и Vantris демонстрировали более четкую округлую или овальную форму болюса, что коррелирует с их способностью формировать организованную соединительнотканную капсулу.

Отсутствие коллагенового подслизистого слоя также может объяснять различия в степени фиброзной реакции. В группе аутолипотрансплантатов наблюдалась интенсивная фиброзная реакция с формированием плотной соединительнотканной капсулы, тогда как aesPLLa демонстрировали слабовыраженную коллагенизацию, что коррелирует с их высокой биodeградацией.

Результаты проведенного исследования дополняют существующие данные о потенциале комбинации PRP и аутолипотрансплантата, демонстрируя их способность не только сохранять объем аутолипотрансплантата, но и минимизировать перифокальные воспалительные реакции, сохраняя структурные и функциональные характеристики тканей мочевого пузыря. Эти свойства делают данную комбинацию перспективной для применения в урологической практике, но для подтверждения полученных результатов необходима дальнейшая валидация в более крупных исследованиях. Полноценное понимание долговременной динамики объемообразующих имплантатов, природы воспалительного ответа на поздних стадиях, а также потенциальных рисков развития фиброзных изменений или гиперпластических процессов требует углубленного анализа в рамках клинических исследований.

## Вклад авторов:

М. С. Аскаров – научное руководство, систематизация ретроспективных данных.

И. Л. Пак – внесение замечаний в драфт-версию, утверждение итоговой версии.

Д. Б. Ескермесов – поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт-версии.

У. Г. Батенова – обработка, написание драфт-версии, описательная часть.

Д. А. Ключев – научное руководство, формальный анализ.

Е. К. Камышанский – научное руководство, утверждение итоговой версии.

## Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Конюший В.С., Пивень Н.В., Игловиков Н.Ю. Эффективность подуретральной инъекции объемообразующего препарата при лечении посткоитального цистита. *Урология*. 2021; 2: 156-162.
2. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info> (дата обращения: 02.04.2022)
3. Приказ и. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506> (дата обращения: 19.04.2022).
4. Allgoewer A., Mayer B. Sample size estimation for pilot animal experiments by using a Markov Chain Monte Carlo approach. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2017; 45 (2): 83-90.
5. Alshuaibi M., Zugail A.S., Lombion S., Beley S. New protocol in the treatment of Peyronie's disease by combining platelet-rich plasma, percutaneous needle tunneling, and penile modeling: Preliminary results. *Fr. J. Urol.* 2024; 34 (1): 102526. <https://doi:10.1016/j.purol.2023.09.013>
6. Carey J.M., Chon J.K., Leach G.E. Urethrolisis with Martius labial fat pad graft for iatrogenic bladder outlet obstruction. *Urology*. 2003; 61(4): 21-25. [https://doi:10.1016/s0090-4295\(03\)00117-1](https://doi:10.1016/s0090-4295(03)00117-1)
7. Casavantes L., Lemperle G., Morales P. Penile girth enhancement with polymethylmethacrylate-based soft tissue fillers. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016; 36 (8): 1414-1422.
8. Cirigliano L., Di Giovanni A., Giordano A., Dalterio C., La Rocca R., Palmieri A., et al. Hyaluronic acid injection for the management of Peyronie's disease. *Journal of Sexual Medicine*. 2022; 19 (11): S16. <https://doi:10.1016/j.jsxm.2022.08.159>
9. Council of Europe. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes*. Strasbourg, 18.III.1986. <https://rm.coe.int/168007a67b> (дата обращения: 02.02.2023)
10. El-Sharkawy H., Kantarci A., Dedy J., et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *Journal of Periodontology*. 2007; 78: 661-669.
11. Hersant B., Bouhassira J., SidAhmed-Mezi M., Vidal L., Keophiphath M., Chheangsun B. Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2018; 71 (5): 681-690.
12. International Organization for Standardization. *Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation*. ISO/DIS 10993-6:2024.
13. Liao H.T., Marra K.G., Rubin J.P. Application of

platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2014; 20: 267-276.

14. Matthews R.D., Christensen J.P., Canning D.A. Persistence of autologous free fat transplant in bladder submucosa of rats. *Journal of Urology*. 1994; 152 (2): 819-821. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32719-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32719-2)

15. Pak I., Askarov M., Kissamedenov N., Klyuyev D., Kamyshanskiy Y. Experimental study on clinical and morphological determination of the optimal cannula diameter for lipoaspirate harvest from rabbit inguinal fat pad. *Journal of Applied Biomedicine*. 2023; 21 (2): 99-105. <https://doi.org/10.32725/jab.2023.011>

16. Santiago González de Garibay A.M., Castro Morondo J., Castillo Jimeno J.M., Sánchez Robles I., Sebastián Borruel J.L. Inyección endoscópica de tejido graso autólogo en el tratamiento de la incontinencia femenina. *Archivos Españoles de Urología*. 1989; 42 (2): 143-146.

17. Vasudeva P., Yadav S., Sinha S., Raheja A., Kumar N., Patel A. Autologous versus synthetic midurethral transobturator sling: A systematic review and meta-analysis of outcomes. *Neurourology and Urodynamics*. 2024; 43 (8): 2017-2029. <https://doi.org/10.1002/nau.25527>

18. Xiong B.J., Tan Q.W., Chen Y.J., Zhang Y., Zhang D., Tang S.L., Zhang S., Lv Q. The effects of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells on neovascularization and fat graft survival. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2018; 42 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1062-1>

## ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Konjushij V.S., Piven' N.V., Iglovikov N.Ju. Jeffektivnost' poduretral'noj in#ekcii obemoobrazujushhego preparata pri lechenii postkoital'nogo cistita. *Urologija*. 2021; 2: 156-162.

2. *Prikaz Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 11 dekabrya 2020 goda № QR DSM-248/2020*. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772/info> (data obrashhenija: 02.04.2022)

3. *Prikaz i. o. Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 4 fevralja 2021 goda № QR DSM-15*. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506> (data obrashhenija: 19.04.2022).

4. Allgoewer A., Mayer B. Sample size estimation for pilot animal experiments by using a Markov Chain Monte Carlo approach. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2017; 45 (2): 83-90.

5. Alshuaibi M., Zugail A.S., Lombion S., Beley S. New protocol in the treatment of Peyronie's disease by combining platelet-rich plasma, percutaneous needle tunneling, and penile modeling: Preliminary results. *Fr. J. Urol.* 2024; 34 (1): 102526. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2023.09.013>

6. Carey J.M., Chon J.K., Leach G.E. Urethrolisis with Martius labial fat pad graft for iatrogenic bladder outlet obstruction. *Urology*. 2003; 61(4): 21-25. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00117-1](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00117-1)

7. Casavantes L., Lemperle G., Morales P. Penile girth enhancement with polymethylmethacrylate-based soft tissue fillers. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016; 36 (8): 1414-1422.

8. Cirigliano L., Di Giovanni A., Giordano A., Dalterio C., La Rocca R., Palmieri A., et al. Hyaluronic acid injection for the management of Peyronie's disease. *Journal of Sexual Medicine*. 2022; 19 (11): S16. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.08.159>

9. Council of Europe. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes*. Strasbourg, 18.III.1986. <https://rm.coe.int/168007a67b> (дата обращения: 02.02.2023)

10. El-Sharkawy H., Kantarci A., Dedy J., et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *Journal of Periodontology*. 2007; 78: 661-669.

11. Hersant B., Bouhassira J., SidAhmed-Mezi M., Vidal L., Keophiphath M., Chheangsun B. Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2018; 71 (5): 681-690.

12. International Organization for Standardization. *Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation*. ISO/DIS 10993-6:2024.

13. Liao H.T., Marra K.G., Rubin J.P. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2014; 20: 267-276.

14. Matthews R.D., Christensen J.P., Canning D.A. Persistence of autologous free fat transplant in bladder submucosa of rats. *Journal of Urology*. 1994; 152 (2): 819-821. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32719-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32719-2)

15. Pak I., Askarov M., Kissamedenov N., Klyuyev D., Kamyshanskiy Y. Experimental study on clinical and morphological determination of the optimal cannula diameter for lipoaspirate harvest from rabbit inguinal fat pad. *Journal of Applied Biomedicine*. 2023; 21 (2): 99-105. <https://doi.org/10.32725/jab.2023.011>

16. Santiago González de Garibay A.M., Castro Morondo J., Castillo Jimeno J.M., Sánchez Robles I., Sebastián Borruel J.L. Inyección endoscópica de tejido graso autólogo en el tratamiento de la incontinencia femenina. *Archivos Españoles de Urología*. 1989; 42 (2): 143-146.

17. Vasudeva P., Yadav S., Sinha S., Raheja A., Kumar N., Patel A. Autologous versus synthetic midurethral transobturator sling: A systematic review and meta-analysis of outcomes. *Neurourology and Urodynamics*. 2024; 43 (8): 2017-2029. <https://doi.org/10.1002/nau.25527>

18. Xiong B.J., Tan Q.W., Chen Y.J., Zhang Y., Zhang D., Tang S.L., Zhang S., Lv Q. The effects of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells on neovascularization and fat graft survival. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2018; 42 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1062-1>

Поступила 18.01.2025

Направлена на доработку 08.03.2025

Принята 23.04.2025

Опубликована online 30.09.2025



M. S. Askarov<sup>1</sup>, I. L. Pak<sup>1</sup>, D. B. Yeskermessov<sup>2\*</sup>, U. G. Batenova<sup>2</sup>, D. A. Klyuyev<sup>2</sup>, Ye. K. Kamyshanskiy<sup>3</sup>

## COMPARATIVE COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE USE OF VARIOUS VOLUME-FORMING FILLERS IN UROLOGY

<sup>1</sup>Department of Surgical Diseases of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

<sup>2</sup>Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

<sup>3</sup>Pathological Anatomy Unit of the Clinic of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

**\*Dauren Bakhtiyaruly Yeskermesov** – Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: eskermesov.dauren@mail.ru

**Relevance.** Modern urological practice demands the search for and implementation of highly effective and biocompatible bulking materials capable of ensuring a stable clinical outcome with minimal risk of complications. The use of bulking agents is particularly significant in reconstructive and functional urology, where both aesthetic and functional outcomes are critically important. Currently, a variety of synthetic and biological materials are employed; however, each possesses certain limitations related to resorption, immunogenic reactions, and the risk of fibrosis. In this regard, the development and comparative analysis of new, combined approaches incorporating autologous components with high biocompatibility is a highly relevant research direction.

**Aim.** To conduct a comparative comprehensive evaluation of the efficacy and biocompatibility of various synthetic and autologous bulking agents used in urological practice, utilizing morphological and morphometric methods of analysis.

**Materials and methods.** The study involved 80 male Belgian rabbits, each receiving a submucosal injection of 0.3 mL of a bulking substrate into the bladder wall. All cases were divided into five groups. At 14 and 30 days post-injection, histological, histochemical, histomorphometric, and morphometric analyses were performed to objectively assess the inflammatory response, vascularization, cellular infiltration, degree of fibrosis, and transplant integrity.

**Results and discussion.** The findings demonstrated that the combination of autologous lipotransplantation with platelet-rich plasma (PRP) exhibited more pronounced vascular network formation, reduced inflammation, and a more homogeneous distribution of transplanted tissue compared to other groups. This indicates high biocompatibility and the potential of this combination as an alternative to synthetic materials, particularly in cases requiring a long-lasting volumizing effect with minimal risk of complications.

**Conclusion.** The combination of PRP with autologous lipotransplantation, as well as the application of Vantris, appears to be among the most promising approaches for achieving a stable and biocompatible bulking effect in the correction of lower urinary tract pathologies. Nevertheless, despite the high short-term biocompatibility of the studied materials, questions regarding their long-term safety, the risk of fibrosis, and potential functional impairments of the bladder remain unresolved and warrant further clinical validation.

**Key words:** lipofilling; PRP; uroimplant; filler; PLLA; Vantris; vesicoureteral reflux; pediatric urology; urinary bladder

M. C. Аскаргов<sup>1</sup>, И. Л. Пак<sup>1</sup>, Д. Б. Ескермесов<sup>2\*</sup>, Ұ. Ғ. Бәтенова<sup>2</sup>, Д. А. Ключев<sup>2</sup>, Е. К. Камышанский<sup>3</sup>

## УРОЛОГИЯДА ӘРТҮРЛІ КӨЛЕМДІ ТОЛТЫРҒЫШТАРДЫ ҚОЛДАНУДЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ КЕШЕНДІ БАҒАСЫ

<sup>1</sup>«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ хирургиялық аурулар кафедрасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

<sup>2</sup>«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институты (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

<sup>3</sup>«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ клиникасының патологиялық-анатомиялық блогы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

**\*Дәурен Бахтиярұлы Ескермесов** – «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институты; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: eskermesov.dauren@mail.ru

**Өзектілігі.** Қазіргі заманғы урологиялық тәжірибе жоғары тиімді және биосәйкестігі жоғары көлем қалыптастыратын материалдарды іздеу мен енгізуді талап етеді, олар минималды асқыну қаупі кезінде тұрақты клиникалық нәтижелерді қамтамасыз етуі тиіс. Көлем қалыптастыратын толтырғыштарды қолдану реконструктивті және функционалдық урологияда ерекше маңызға ие, себебі мұнда эстетикалық әрі функционалдық нәтижелер

аса маңызды болып табылады. Бүгінгі таңда әртүрлі синтетикалық және биологиялық материалдар қолданылуда, алайда олардың әрқайсысының резорбция, иммуногендік реакция және фиброз қаупіне байланысты белгілі бір шектеулері бар. Осыған байланысты, аутологиялық компоненттерді қамтитын, биосәйкестік деңгейі жоғары жаңа біріктірілген тәсілдерді әзірлеу мен салыстырмалы талдау өзекті зерттеу бағыты болып табылады.

**Мақсаты.** Урологиялық тәжірибеде қолданылатын әртүрлі синтетикалық және аутологиялық көлем қалыптастыратын толтырғыштардың тиімділігі мен биосәйкестігін морфологиялық және морфометриялық әдістер арқылы салыстырмалы кешенді бағалау.

**Әдістері.** Зерттеуге әрқайсысына қуықтың шырышасты қабатына 0,3 мл көлеміндегі көлем қалыптастыратын субстрат енгізілген 80 бельгиялық еркек қоян қатыстырылды. Барлық үлгілер бес топқа бөлінді. 14 және 30 күннен кейін гистологиялық, гистохимиялық, гистоморфометриялық және морфометриялық әдістермен қабыну реакциясын, васкуляризацияны, жасушалық инфильтрацияны, фиброз дәрежесін және трансплантаттың сақталуын объективті бағалау жүргізілді.

**Нәтижелер.** Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, аутолипотрансплантат пен тромбоциттерге бай плазма (PRP) комбинациясы басқа топтарға қарағанда айқын тамырлы тордың қалыптасуын, қабынудың төмен деңгейін және трансплантацияланған тіннің біркелкі таралуын көрсетті. Бұл комбинацияның жоғары биосәйкестігін және ұзақ мерзімді көлемдік әсер мен минималды асқыну қаупі қажет болған жағдайларда синтетикалық материалдарға балама ретінде қолдану әлеуетін көрсетеді.

**Қорытынды.** PRP мен аутологиялық липотрансплантаттың комбинациясы, сондай-ақ Vantris қолдану төменгі несеп жолдары патологияларын түзетуде тұрақты және биосәйкесті көлем қалыптастыратын әсерге қол жеткізудің ең перспективті тәсілдері болып табылады. Алайда, зерттелген материалдардың қысқа мерзімді биосәйкестігі жоғары болғанына қарамастан, олардың ұзақ мерзімді қауіпсіздігі, фиброз даму қаупі және қуықтың функционалдық бұзылыстары мәселелері әлі де ашық күйінде қалып отыр және әрі қарай клиникалық растауды талап етеді.

**Кілт сөздер:** липофилинг; PRP; уроимплантат; филлер; PLLA; Vantris; қуық-несеп ағар рефлюксі; балалар урологиясы; қуық