

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616:624-004-036.65-84
© Коллектив авторов, 2025

В.Н. Павлов^{1,2}, Р.А. Казихинуров^{1,2}, А.А. Казихинуров¹,
Б.И. Шамсов¹, А.Г. Вардилян¹, А.И. Хасанов², Д.И. Халилов¹

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ПРИ АУГМЕНТАЦИОННОЙ УРЕТРОПЛАСТИКЕ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В последние годы возрос интерес к клеточным технологиям, особенно к мультипотентным мезенхимальным стволовым клеткам стромально-васкулярной фракции (СВФ) аутологичной жировой ткани, из-за их регенеративных свойств. Эти клетки обладают уникальной способностью дифференцироваться и стимулировать восстановление поврежденных тканей, что делает их перспективными в области хирургии и регенеративной медицины. В связи с этим необходимо изучение их применения в клинической практике, особенно в контексте лечения стриктур уретры, которые могут значительно ухудшать качество жизни пациентов.

Цель исследования. Создать модель стриктуры уретры у кроликов-самцов породы «Шиншилла». Оценить морфологические изменения, возникающие в зоне анастомоза при уретропластике оральной слизистой с и без применения СВФ, полученной из аутологичной жировой ткани.

Материал и методы. На первом этапе у кроликов моделировалась стриктура уретры, которая диагностировалась ретроградной уретрографией через месяц.

На втором этапе кроликов разделили на две группы: основная группа, которой была проведена аугментационная уретропластика оральной слизистой с введением СВФ, и группа сравнения, которой была проведена аугментационная уретропластика оральной слизистой. Гистоморфологическая оценка проводилась на 7-, 15-, 30- и 60-е сутки после операции.

Результаты. Гистоморфологический анализ показал, что введение СВФ в зоне анастомоза способствует уменьшению воспаления, увеличению количества сосудов и более раннему восстановлению эпителия слизистой уретры.

Заключение. Экспериментальные данные подтверждают, что СВФ снижает выраженность рубцевания, активируя ангиогенез и обеспечивая регенеративные и иммуномодулирующие эффекты, что позволяет применять полученные результаты в клинической практике.

Ключевые слова: стриктура уретры, буккальный графт, стромально-васкулярная фракция, уретропластика.

V.N. Pavlov, R.A. Kazikhinurov, A.A. Kazikhinurov,
B.I. Shamsov, A.G. Vardikyan, A.I. Khasanov, D.I. Khalilov

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF STROMAL-VASCULAR FRACTION IN AUGMENTATION URETHROPLASTY

In recent years, there has been an increased interest in cell-based technologies, especially multipotent mesenchymal stem cells from the stromal-vascular fraction (SVF) of autologous adipose tissue, because of their regenerative properties. These cells have a unique ability to differentiate and can contribute to the repair of damaged tissues, which makes them promising in the field of surgery and regenerative medicine. In this regard, there is a need to study their use in clinical practice, especially in the context of the treatment of urethral strictures, which can significantly impair the quality of life of patients.

Purpose of the study. To create a model of the urethral stricture in male rabbits of the Chinchilla breed. To evaluate morphological changes occurring in the anastomosis zone during urethroplasty of the oral mucosa with and without the use of SVF obtained from autologous adipose tissue.

Material and methods. At the first stage, urethral stricture was modeled in rabbits and diagnosed by retrograde urethrography after one month time.

At the second stage, the rabbits were divided into two groups: the main group, which underwent oral mucosa augmentation urethroplasty with SVF injection, and the comparison group, which underwent oral mucosa augmentation urethroplasty. Histomorphologic evaluation was performed at 7, 15, 30, and 60 days postoperatively.

Results. Histomorphologic analysis showed that the introduction of SVF in the anastomosis zone promotes a decrease in the severity of inflammation, an increase in the number of vessels and earlier recovery of the urethral mucosal epithelium.

Conclusion. Experimental data confirm that SVF reduces the severity of scarring, activating angiogenesis and providing regenerative and immunomodulatory effects, which allows to apply the results obtained into clinical practice.

Key words: urethral stricture, buccal graft, stromal-vascular fraction, urethroplasty.

Стриктура уретры – это сужение передней части мочеиспускательного канала, вызванное рубцовыми изменениями в уретральной слизистой, сопровождающееся различной степенью спонгиоза [1,2]. Сложная гистологическая структура уретры предрасполагает её ткани к разнообразным повреждениям,

что сопровождается многогранными процессами заживления, часто приводящими к образованию рубцовой ткани [3].

Оптимизация результатов лечения стриктур уретры предполагает не только совершенствование хирургической техники уретропластики, но и необходимость разра-

ботки методов, воздействующих на патогенетические механизмы развития стриктур. На сегодняшний день анастомотические уретропластики показывают высокую эффективность, достигающую 82-100% [4-6]. В то же время аугментационные уретропластики имеют более низкие результаты с уровнем успешности 80-90% [7-9]. Однако стоит отметить, что частота рецидивов после аугментационной уретропластики составляет 10-20% [10].

Современные успехи в лечении стриктур уретры у мужчин в значительной степени могут быть обусловлены достижениями регенеративной медицины и тканевой инженерии.

Целью данного исследования является создание модели стриктуры уретры у кроликов-самцов породы «Шиншилла». Оценить морфологические изменения, возникающие в зоне анастомоза при уретропластике оральной слизистой с применением и без применения стромально-васкулярной фракции (СВФ), полученной из аутологичной жировой ткани.

Материал и методы

В нашем экспериментальном исследовании было проведено изучение влияния стромально-васкулярной фракции (СВФ), полученной из аутологичной жировой ткани, на процессы альтерации и репарации в зоне анастомоза уретры. Для достижения поставленных целей проведено гистоморфологическое исследование. Экспериментальная работа была выполнена на 30 самцах кроликов породы «Шиншилла» весом от 2200 до 2500 г. Животные содержались в условиях вивария при строгом соблюдении всех установленных стандартов и нормативных требований, касающихся обращений с животными и проведения научных экспериментов. Данная работа получила одобрение этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (протокол № 10 от 15 декабря 2021 года), что подтверждает соответствие проведённых исследований этическим

ским нормам. Перед началом эксперимента все отобранные животные прошли тщательный ветеринарный осмотр и были признаны клинически здоровыми, что обеспечило надежность и достоверность получаемых данных.

Экспериментальная часть работы проводилась в виварии ФГБОУ БГМУ Минздрава России. Были строго соблюдены все нормативные требования, предъявляемые к исследованиям с участием животных, включая правила из приложения к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1977 года, № 755, и включая Европейскую Конвенцию, подписанную в Страсбурге 18 марта 1986 года, о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или для других научных целях.

На первом этапе эксперимента проведено моделирование стриктур уретры в соответствии со способом, предложенным Hai-Jun Yao и его коллегами [11]. Операция проводилась следующим образом: половой член животного брался на держалку (рис. 1а), затем для идентификации просвета в мочеиспускательный канал вводился мочеточниковый катетер №6 Ch (рис. 1б). Уретра рассекалась в продольном направлении по вентральной поверхности (рис. 1в). С использованием электрохирургического аппарата ERBE VIO 3 (Германия) в биполярном режиме мощностью 40 Вт осуществлялось повреждение слизистой оболочки уретры по дорсальной полуокружности путем нанесения коагуляционной травмы (рис. 1г). Восстановление целостности уретры производилось с применением синтетической рассасывающейся нити «Monosyn-6/0» (B. Braun, Германия). Далее в просвет уретры устанавливался мочеточниковый катетер 6 Ch (VOLKMANN, Германия) на срок до 24 часов (рис. 1д). Операция заканчивалась послойным ушиванием раны.

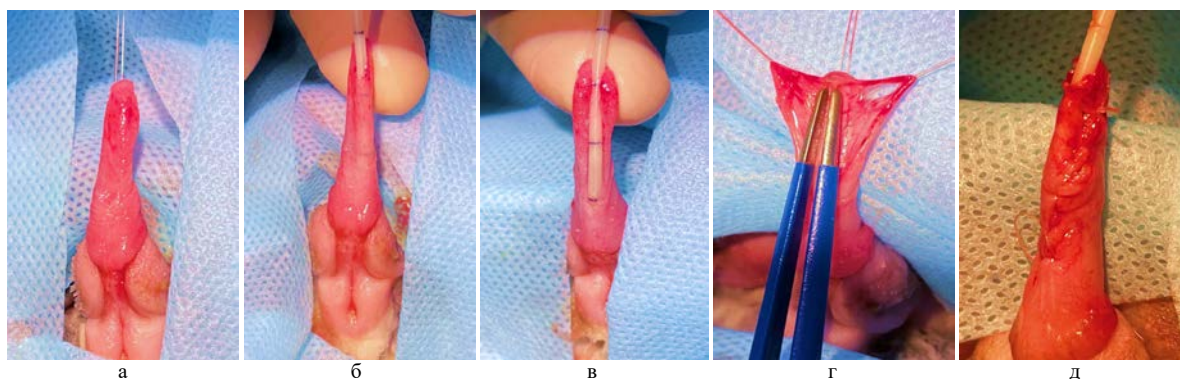


Рис. 1. Этап моделирования стриктуры уретры: а – формирование операционного доступа, половой член взят на держалки; б – мобилизация уретры и установка мочеточникового катетера; в – рассечение уретры по вентральной поверхности; г – коагуляция стенки уретры по дорсальной полуокружности; д – ушивание послеоперационной раны и установка мочеточникового катетера

В послеоперационном периоде в течение 24 часов животным не предоставлялась пища, однако доступ к воде оставался неограниченным. По истечении указанного временного интервала осуществлялся переход на стандартный пищевой режим. Удалялся мочеточниковый катетер.

В качестве диагностического критерия для оценки полученных результатов использовалась ретроградная уретрография, проводимая в двух проекциях: прямой (рис. 2а) и боковой (рис. 2б). В соответствии с результатами, полученными в ходе ретроградной уретрографии, через месяц после моделирования у 24 кроликов была диагностирована стриктура уретры, в то время как у 4-х особей данное заболевание не было выявлено. Кроме того, у 2-х кроликов был зарегистрирован уретро-кожный свищ. Шесть последних кроликов были исключены из дальнейшего исследования.

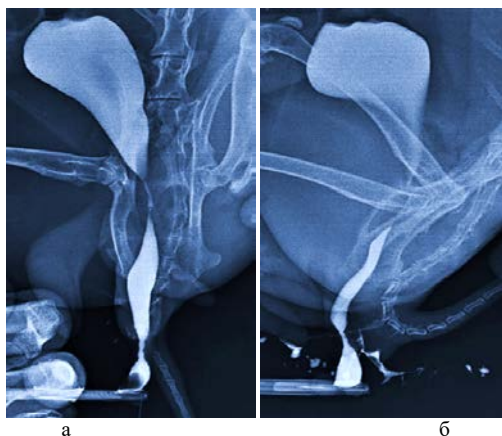


Рис. 2. Ретроградная уретрография: а – прямая проекция; б – боковая проекция

На втором этапе исследования была проведена рандомизация животных на две группы: основная группа ($n=12$), которой была выполнена аугментационная уретропластика с использованием буккальной слизистой и введения СВФ, и группа сравнения ($n=12$), которой также была проведена аугментационная уретропластика с использованием буккальной слизистой, однако без введения СВФ.

Этапы предоперационной подготовки, анестезии кроликов, создания хирургического доступа, мобилизации уретры и послеоперационного ухода за животными проводились аналогично первому этапу исследования.

По методике Khan Sh. и Jing W. проведен этап получения стромально-васкулярной фракции (СВФ) [12,13]. В асептических условиях осуществлялся разрез в межлопаточной области длиной 2,5-3 см (рис. 3а), затем извлечена «жировая подушечка» (рис. 3б). Полученный материал омывался физиологическим раствором натрия хлорида и высушивался. «Жировая подушечка» измельчалась хирургическими ножницами на протяжении 5 минут (рис. 3в), затем механически эмульгировалась в течение 1 минуты, перемещалась между шприцами со скоростью 10 мл/с (рис. 3г). Морцеллированная ткань помещалась в шприц Артрекс (Arthrex ACP) объемом 15 мл и центрифугировалась в течение 3 минут при 2000 оборотах/мин (рис. 3д,е). Вещество, находящееся под масляным слоем, было идентифицировано как СВФ и отделено для дальнейшего использования. Общий объем полученной СВФ составил примерно 0,5-1 мл.

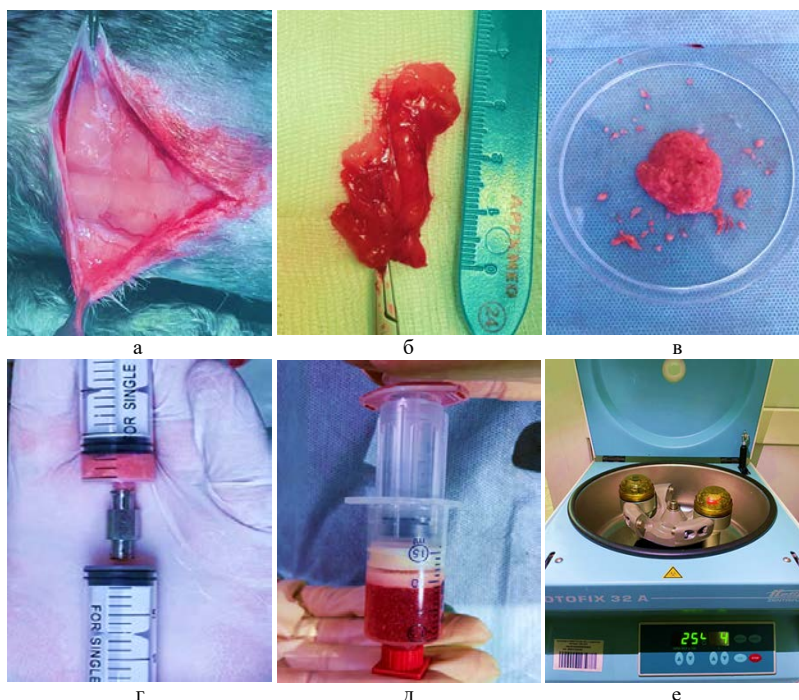


Рис. 3. Этап получения стромально-васкулярной фракции: а – разрез в межлопаточной области; б – извлечённая жировая подушка; в – измельченная жировая ткань; г – эмульгирование жировой ткани механическим путем; д, е – центрифугирование морцеллированной жировой ткани

Далее, согласно методике Geovanne F.S. [14], был проведен этап забора графта (рис. 4а,б). Аналогично первому этапу рассекалась вентральная стенка уретры, визуальнo идентифицировалась зона стриктуры уретры, в которой уретра рассекалась по дорсальной поверхности (дистальнее и проксимальнее стриктуры на 0,5 см) (рис. 4в), после этого подшивали буккальный графт (рис. 4г). С помощью инсулинового шприца Vogt Medical объемом 1 мл U100 с иглой 30G*8 мм вводили СВФ под белочную оболочку кавернозных тел в спонгиозную ткань уретры и под графт в объеме 0,5-1 мл (рис. 4д). Операция завершалась ушиванием уретры, послойным ушива-

нием раны синтетической рассасывающейся нитью «Мопосуп-6/0» (B.Braun, Германия) и установкой мочеточникового катетера 6 Ch (VOLKMANN, Германия) (рис. 4е), который удалялся на 3-й день после операции. Забор образцов материала проводился на 7-, 14-, 30- и 60-е сутки после проведения оперативного вмешательства. На каждом из указанных временных интервалов из эксперимента исключались по три животного из каждой группы. Все полученные образцы тканей фиксировались в растворе забуференного формалина, после чего изготавливались парафиновые блоки и готовились микропрепараты для последующего анализа.

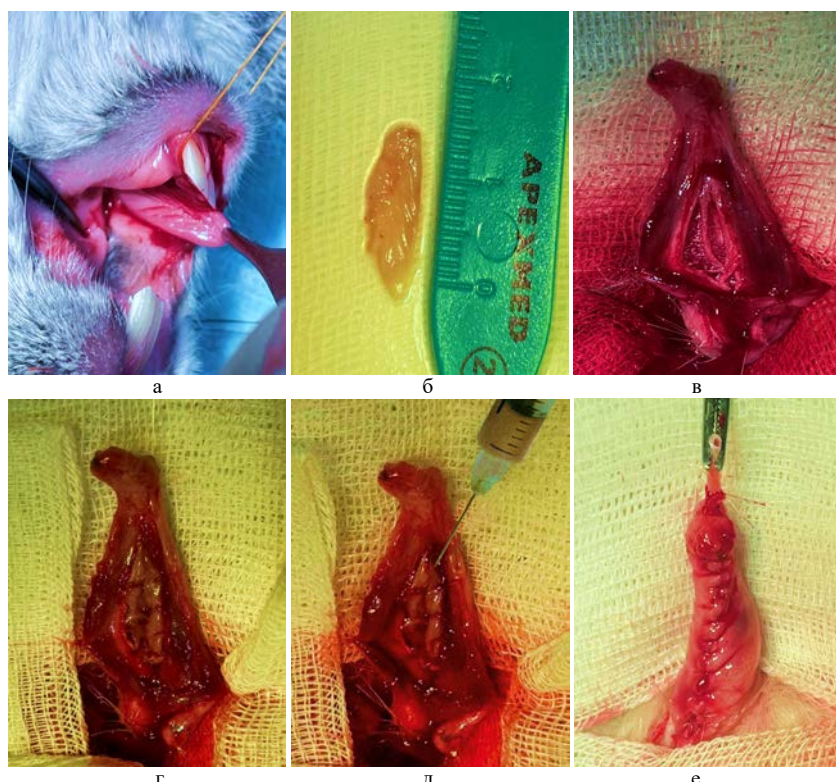


Рис. 4. Этап забора графта и введение стромально-васкулярной фракции: а, б – этапы забора графта; в – этап рассечения дорсальной стенки уретры; г – этап подшивания графта, д – этап введения стромально-васкулярной фракции; е – этап ушивания раны и установки уретрального катетера

Результаты

На седьмой день эксперимента в обеих группах была зафиксирована выраженная воспалительная активность в области оперативного вмешательства, сопровождающаяся наличием участков геморрагического пропитывания. Инфильтрат демонстрировал смешанный характер и включал в себя лейкоциты, лимфоциты, плазмоциты и макрофаги (рис. 5), что указывает на активизацию иммунного ответа и репаративных процессов, задействованных в процессе заживления тканей.

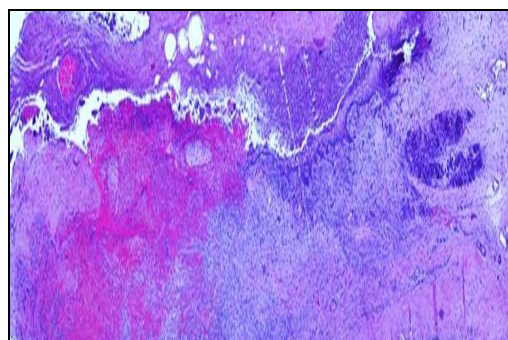


Рис. 5. Микропрепараты образцов тканей на 7-е сутки (окраска гематоксилином и эозином): в обеих группах отмечался участок активного воспаления, состоящий из лейкоцитов, лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов. В левой части рисунка виден прерывистый базальный слой поверхностного плоского эпителия с массивными кровоизлияниями, $\times 50$

На 14-й день проведения эксперимента в группе с применением СВФ была зафиксирована менее выраженная степень воспалительного инфильтрата. При этом оба пещеристых тела сохраняли свою анатомическую целостность. В зоне анастомоза наблюдалось значительное количество полнокровных сосудов, а также отдельные мышечные волокна (рис. 6а), что указывает на активные процессы регенерации и восстановление тканей. В противоположной группе без применения СВФ фиксировался выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат с очищением области от острого воспаления заметным уменьшением зоны отека органа и диффузно-мелкоочаговым лимфоплазмочитарным инфильтратом в кавернозных телах (рис. 6б).

На 30-й день эксперимента воспалительный инфильтрат отсутствовал во всех

группах. В группе сравнения наблюдались частичная атрофия эпителия слизистой уретры и атрофированные сосудистые каналы (рис. 7а). В основной группе, напротив, сохраняется целостность эпителия периуретральных желез, а также отмечается расширение протоков и относительное увеличение количества капилляров (рис. 7б).

На 60-й день эксперимента в группе, в которой не использовался СВФ, было зафиксировано выраженное увеличение фиброзной ткани, сопровождающееся атрофией клеточных элементов в губчатом теле уретры и наличием мелких участков инфильтрации гемосидерина (рис. 8а). В группе с применением СВФ отмечалось восстановление эпителия слизистой уретры, при этом степень фиброза была визуально меньшей, а количество сосудов увеличилось (рис. 8б).

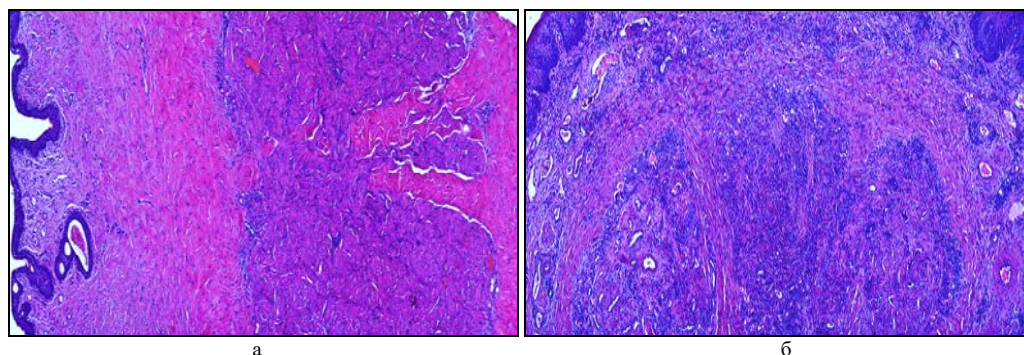


Рис. 6. Микропрепараты образцов тканей основной группы (а) и группы сравнения (б) на 14-й день (окраска гематоксилином и эозином): а – в основной группе в зоне анастомоза наблюдается менее выраженный воспалительный инфильтрат, который не затрагивает пещеристые тела; также отмечаются многочисленные полнокровные сосуды и отдельные мышечные волокна, $\times 50$; б – в группе сравнения фиксировался выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат, отмечались очищение от острого воспалительного процесса, значительное уменьшение зоны отека органа и диффузно-мелкоочаговый лимфоплазмочитарный инфильтрат в кавернозных телах, $\times 50$

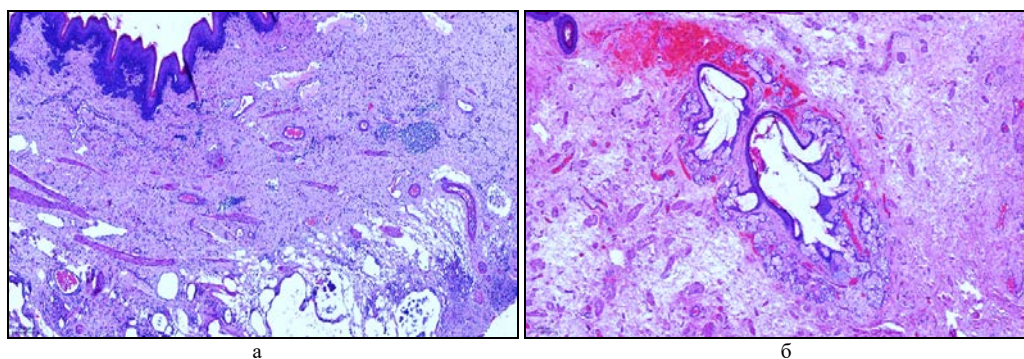


Рис. 7. Микропрепараты образцов тканей в группе сравнения (а) и основной группы (б) на 30-й день (окраска гематоксилином и эозином), $\times 50$

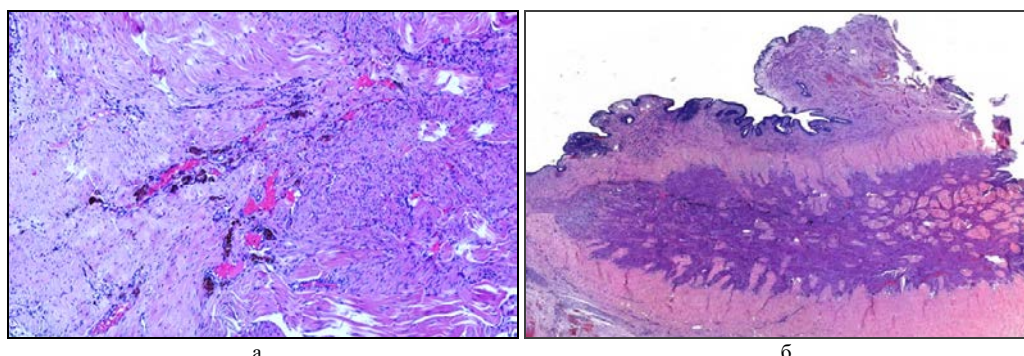


Рис. 8. Микропрепараты образцов тканей группы сравнения (а) и основной группы (б) на 60-й день (окраска гематоксилином и эозином), $\times 50$

На 60-й день эксперимента в группе без применения СВФ при окраске по Ван-Гизону наблюдалось образование интенсивно окрашенных плотно упакованных коллагеновых

волокон и мышечной ткани (рис. 9а). В группе с применением СВФ рубец выглядит рыхлым, менее интенсивно окрашенным, с наличием сосудов и мышечных волокон (рис. 9б).

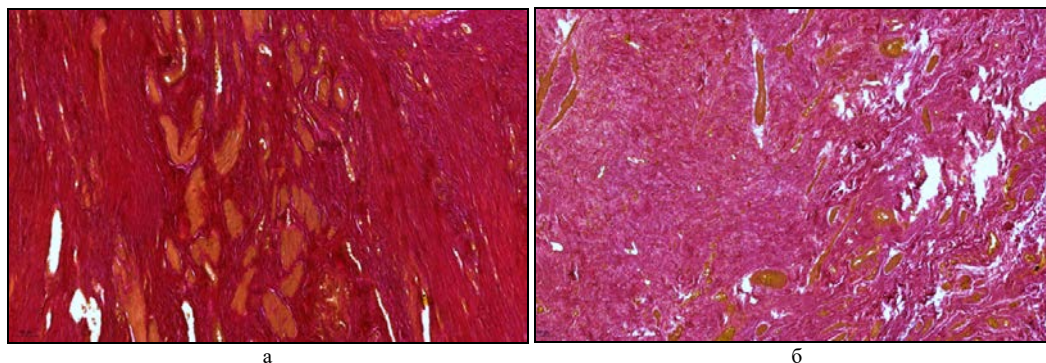


Рис. 9. Микропрепараты образцов тканей группы сравнения (а) и основной группы (б) на 60-й день (окраска по Ван-Гизону), $\times 100$

Обсуждение

Различные аугментационные методы уретеропластики восстанавливают проходимость уретры, однако реконструированная область может подвергаться высокому риску образования новых стриктур из-за прогрессирующего фиброза [15].

В последние годы жировая ткань привлекла значительное внимание исследователей и медицинских специалистов, что обусловлено ее потенциалом в качестве перспективного источника клеток для тканевой инженерии и регенеративной медицины. В частности, СВФ, полученная из аутологичной жировой ткани, демонстрирует обнадеживающие результаты в ряде клинических случаев. Исследования показывают, что СВФ обладает уникальными биологическими свойствами, которые могут быть эффективно использованы для восстановления поврежденных тканей. Это особенно актуально в контексте патологий, при которых процессы регенерации тканей нарушены [16].

Основной механизм действия заключается в сложной взаимосвязи между разнообразными клеточными популяциями СВФ и клетками реципиентной зоны. Это взаимодействие способствует активации процессов дифференцировки клеток, ангиогенезу и иммуномодуляции, что приводит к восстановлению поврежденных тканей и клеток, увеличению капиллярной сети, снижает риск формирования грубых рубцов и повторного спонгиоза фиброза, особенно в местах анастомозов и как результат – уменьшает вероятность реци-

дива заболевания [17]. Кроме того, СВФ способен стимулировать пролиферацию клеток гладкой и поперечнополосатой мускулатуры уретры, а также усиливать синтез коллагеновых и эластиновых волокон в периуретральных тканях [18].

Таким образом, углубленное исследование механизмов действия СВФ, а также совершенствование методов его применения представляют собой значительные шаги вперед в области клеточной терапии и восстановительной медицины. Эти достижения имеют потенциал для кардинального улучшения клинических исходов и повышения эффективности лечения пациентов, страдающих от различных заболеваний. В контексте актуальных научных исследований можно констатировать, что прогресс в данной области знаний будет детерминировать не только совершенствование существующих терапевтических методик, но и разработку инновационных медицинских стратегий, ориентированных на преодоление сложных патогенетических и клинических проблем.

Заключение

Полученные экспериментальные результаты демонстрируют, что СВФ благодаря своей способности стимулировать ангиогенез, регенеративным и иммуномодулирующим свойствам, позволяет снизить риск формирования грубых рубцов и спонгиоза фиброза. Кроме того, полученные результаты позволяют надеяться и на практическое использование в хирургическом лечении протяженных и рецидивирующих стриктур уретры.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Казихинов Рустем Альфритович – к.м.н., доцент кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: royuuro@mail.ru.

Казахинуров Альберт Альфритович – д.м.н., профессор кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: Alberturo@mail.ru.
Шамсов Бедил Исупович – аспирант кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: bedilshamsov@mail.ru.
Вардиан Андраник Гарегинович – аспирант кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: a@urologufa.ru.
Хасанов Азат Ильдарович – врач-уролог урологического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, Шафиева 2. E-mail: khasanov-azat@inbox.ru.
Халилов Данил Ильмирович – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: halilovdani12001@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котов, С.В. Стриктуры уретры у мужчин. Выбор метода уретропластики / С.В. Котов. – М.: АБВ-пресс, 2018. – 179 с.
2. Клинические рекомендации. Стриктура уретры (утв. Минздравом России) / М.И. Коган [и др.]. – М.; 2020. – 29 с.
3. Martina, C. Cells Involved in Urethral Tissue Engineering: Systematic Review / C. Martina, Z. Stanislav, D. Lubos // Cell Transplant. – 2019. – Vol. 28, № 9-10. – P. 1106-1115.
4. Стриктура уретры и способы ее коррекции / Р. А. Казахинуров [и др.]. // Креативная хирургия и онкология. – 2023. Т. 13, №1. – С. 58-67.
5. Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела при стриктурах бульбозной уретры. Систематический обзор литературы / М.И. Катибов [и др.]. // Урология. – 2024. – № 1. – С. 135-142.
6. Surgical and patient-reported outcomes of urethroplasty for bulbar stricture due to a straddle injury / H. Akio [et al.]. // World J Urol. – 2020. – Vol. 38, № 7. – P. 1805-1811.
7. Оценка эффективности методов буккальной уретропластики при стриктурах мочеиспускательного канала у мужчин. (Обзор литературы) / Н.В. Поляков [и др.]. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 106-113.
8. Котов, С. В. Современный подход к лечению склероатрофического лихена и его осложнений / С. В. Котов, Э. М. Алекберов, М. М. Иришян // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 34-43.
9. One-sided dorsal onlay urethroplasty with penile invagination (Kulkarni Urethroplasty) for complex anterior urethral strictures: a single-center experience / T. Kazuki [et al.]. // Int. J. Urol. – 2025. – Vol. 32, № 5. – P. 593-597.
10. Сложные стриктуры спонгиозной уретры с многоэтапным лечением: прогнозирование риска рецидива / М.И. Коган [и др.]. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 136-141.
11. Three new experimental models of anterior urethral stricture in rabbits / Y. Hai-Jun [et al.]. // Transl Androl Urol. – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 761-772.
12. Standardization and characterization of adipose-derived stromal vascular fraction from New Zealand white rabbits for bone tissue engineering / Sh. Khan [et al.]. // Vet World. – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 508-514.
13. Mechanical micronization of lipoaspirates for the treatment of hypertrophic scars / W. Jing [et al.]. // Stem Cell Res Ther. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 1140-1150.
14. Histopathological evaluation of urethroplasty with dorsal buccal mucosa: an experimental study in rabbits / F.S. Geovanne [et al.]. // Int Braz J Urol. – 2008. – Vol. 34, №3. – P. 345-351.
15. Oral Submucous Fibrosis Secondary to Buccal Mucosal Graft for Urethroplasty / H.M. Ansari [et al.]. // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2022. – Vol. 74, №3. – P. 5601-5603.
16. Регенеративные технологии при реконструктивных операциях на уретре: обзор литературы. Часть 1 / В.Н. Павлов [и др.]. // Урология. – 2023. – № 5. – С. 113-117.
17. Способ дорсальной augmentационной уретропластики при стриктурах уретры у мужчин: патент № 2798681 Рос. Федерации; заявл. 06.12.2022; опубл. 23.06.2023. Бюл. № 18. 11 с.
18. Регенеративные технологии при реконструктивных операциях на уретре: обзор литературы. Часть 2 / В.Н. Павлов [и др.]. // Урология. – 2023. – № 6. – С. 46-52.

REFERENCES

1. Kotov SV. Strikture uretry u muzhchin. Vybor metoda uretroplastiki (Urethral strictures in men. The choice of urethroplasty method). Moscow: ABV-press; 2018:179. (in Russ)
2. Kogan MI, [et al.] Klinicheskie rekomendatsii. Striktura uretry (utv. Minzdravom Rossii) (Clinical guidelines. Urethral stricture (approved by the Ministry of Health of Russia)). Moscow; 2020:29. (in Russ)
3. Martina C, Stanislav Z, Lubos D. Cells Involved in Urethral Tissue Engineering: Systematic Review. Cell Transplant. 2019;28(9-10):1106-1115. (in Engl)
4. Kazikhinurov RA, [et al.] Urethral stricture and methods of its correction. Creative Surgery and Oncology [Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya]. 2023;13(1):58-67. (in Russ)
5. Katibov MI, [et al.] Anastomotic urethroplasty without transection of the corpus spongiosum for bulbar urethral strictures. A systematic review of the literature. Urology [Urologiya]. 2024;(1):135-142. (in Russ)
6. Akio H, [et al.] Surgical and patient-reported outcomes of urethroplasty for bulbar stricture due to a straddle injury. World J Urol. 2020;38(7):1805-1811. (in Engl)
7. Butnaru DV. Mesto tkanevoi inzhenerii v khirurgicheskom lechenii struktur uretry u muzhchin (The role of tissue engineering in the surgical treatment of urethral strictures in men) [dissertation abstract]. Ufa; 2023:47. (in Russ)
8. Kotov SV, Alekberov EM, Iritsyan MM. Modern approach to the treatment of lichen sclerosis and its complications. Experimental and Clinical Urology [Eksperimental'naya i Klinicheskaya Urologiya]. 2023;16(4):34-43. (in Russ)
9. Kazuki T, [et al.] One-sided dorsal onlay urethroplasty with penile invagination (Kulkarni Urethroplasty) for complex anterior urethral strictures: a single-center experience. Int. J. Urol. 2025;32(5):593-597. (in Engl)
10. Kogan MI, [et al.] Complex strictures of the spongy urethra with multi-stage treatment: prediction of the risk of recurrence. Experimental and Clinical Urology [Eksperimental'naya i Klinicheskaya Urologiya]. 2022;15(1):136-141. (in Russ)
11. Hai-Jun Y, [et al.] Three new experimental models of anterior urethral stricture in rabbits. Transl Androl Urol. 2022;11(6):761-772. (in Engl)
12. Khan Sh, [et al.] Standardization and characterization of adipose-derived stromal vascular fraction from New Zealand white rabbits for bone tissue engineering. Vet World. 2021;14(2):508-514. (in Engl)
13. Jing W, [et al.] Mechanical micronization of lipoaspirates for the treatment of hypertrophic scars. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):1140-1150. (in Engl)
14. Geovanne FS, [et al.] Histopathological evaluation of urethroplasty with dorsal buccal mucosa: an experimental study in rabbits. Int Braz J Urol. 2008;34(3):345-351. (in Engl)

15. Ansari HM, [et al.] Oral Submucous Fibrosis Secondary to Buccal Mucosal Graft for Urethroplasty. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;74(3):5601-5603. (in Engl)
16. Pavlov VN, [et al.] Regenerative technologies in reconstructive operations on the urethra: a review of the literature. Part 1. Urology [Urologiya]. 2023;(5):113-117. (in Russ)
17. Sposob dorsal'noi augmentatsionnoi uretroplastiki pri strikturakh uretry u muzhchin (A method of dorsal augmentation urethroplasty for urethral strictures in men): patent № 2798681 Ros. Federatsii; zayavl. 06.12.2022; opubl. 23.06.2023. Byul. № 18:11. (in Russ)
18. Pavlov VN, [et al.] Regenerative technologies in reconstructive operations on the urethra: a review of the literature. Part 2. Urology [Urologiya]. 2023;(6):46-52. (in Russ)

УДК 612.112.95
© Коллектив авторов, 2025

К.В. Данилко¹, Э.Ю. Ямансаров¹, В.А. Солнцев¹,
Р.В. Плотницкий¹, С.В. Витковский¹, О.Б. Казакова²
**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ОЛЕАНАНОВЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ
НА МОНОЦИТЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Уфимский институт химии Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

Цель. Изучение влияния *гем*-нитрохлоропроизводных олеанановых тритерпеноидов на клеточную жизнеспособность моноцитов человека.

Материал и методы. В ходе стандартных экспериментов оценки клеточной выживаемости с помощью реагента AlamarBlue и планшетного ридера «TecanSpark 10M» был проведен анализ цитотоксической активности полусинтетических тритерпеноидов в отношении моноцитов человека в диапазоне действующих концентраций 10-0,001 мкмоль/л.

Результаты. Экспериментальное исследование показало, что в концентрациях 10-0,001 мкмоль/л испытуемые соединения не вызывают гибель клеток и практически не оказывают влияния на жизнеспособность моноцитов. При этом 3R-нитрохлоропроизводное на основе олеаноловой кислоты проявило максимальный эффект стимуляции пролиферации клеток в концентрации 1 мкмоль/л, в результате этого увеличилась их жизнеспособность в условиях эксперимента. При этом был определен диапазон концентраций в 10-0,001 мкмоль/л, в котором отсутствует цитотоксический эффект. Данный диапазон является широким для представителей данного класса веществ и превосходит таковой для известных противовоспалительных агентов метил бардоксолона и омавелоксолона, которые проявляют свой защитный эффект только в наномолярных концентрациях, а при микромолярных обладают цитотоксичностью.

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать вывод об отсутствии цитотоксичности *гем*-нитрохлоропроизводных тритерпеноидов в отношении моноцитов человека. Полученные данные также свидетельствуют о пригодности для дальнейшего изучения в качестве защитных агентов при воспалительных реакциях.

Ключевые слова: тритерпеноид, олеанан, *гем*-нитрохлоро-производное, клеточная жизнеспособность, моноцит.

K.V. Danilko, E.Yu. Yamansarov, V.A. Solntzev,
R.V. Plotnitskii, S.V. Vitkovskii, O.B. Kazakova
EFFECT OF OLEANANE TRITERPENOID DERIVATIVES ON MONOCYTES

Objective. To study the effect of *gem*-nitrochloro derivatives of oleanane triterpenoids on the cell viability of human monocytes.

Material and methods. In the course of standard experiments to assess cell viability using the Alamar Blue reagent and the Tecan Spark 10M plate reader, the cytotoxic activity of semisynthetic triterpenoids was analyzed against human monocytes in the range of effective concentrations of 10-0.001 μ M.

Results. The experimental study showed that at concentrations of 10-0.001 μ M, the test compounds do not cause cell death and have virtually no effect on the viability of monocytes. At the same time, the 3R-nitrochloro derivative based on oleanolic acid showed the maximum effect of stimulating cell proliferation at a concentration of 1 μ M, resulting in an increase in their viability under experimental conditions. In this case, a concentration range of 10-0.001 μ M was determined, in which there was no cytotoxic effect. This range is wide for representatives of this class of substances and exceeds that of the known anti-inflammatory agents such as methyl bardoxolone and omaveloxolone, which exhibit their protective effect only in nM concentrations, and at μ M concentrations they have cytotoxicity.

Conclusion. Based on the conducted study, it can be concluded that there is no cytotoxicity of *gem*-nitrochloro derivatives of triterpenoids against human monocytes. The data obtained also indicate their suitability for further study as protective agents for combating inflammatory reactions.

Key words: triterpenoid, oleanane, *gem*-nitrochloro derivative, cellular viability, monocyte.

Известно, что воспалительные процессы играют критическую роль в развитии хронических заболеваний сердца, легких, печени, почек, атеросклероза, злокачественных опухолей, а также метаболических и нейродегенеративных нарушений [10]. Благодаря особенностям биохимических реакций в основе процессов жизнедеятельности ежедневно наш организм

подвергается воздействию таких неблагоприятных факторов как воспалительный, окислительный, электрофильный и метаболический стрессы. Одно из ключевых мест в системе самозащиты клеток организма и в поддержании гомеостаза занимает транскрипционный фактор Nrf2 [5], который регулирует экспрессию нескольких сотен генов, кодирующих про-