

М.Г.Османов, К.М.Арбулиев, А.М.Шахназаров,
Г.М.Патахов, Д.П.Гаджиев, Х.М.Мухумаева

УДК 616.643-002-089.87
DOI 10.25694/URMJ.2018.04.103

Применение препарата «Митомицин» в эксперименте с целью изучения его влияния на рубцовый процесс в стенке мочеиспускательного канала лабораторных животных

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», г. Махачкала

M.G.Osmanov, K.M.Arbuliev, A.M.Shakhnazarov, G.M.Patakhov,
D.P.Gadjiev, K.M.Muhumaeva

Application of "Mitomycin" preparation in experiment with the purpose of studying its impact on the cutting process in the wall of the laboratory animal wrinkling channel

Резюме

Стриктура уретры остается сложным вопросом оперативной урологии на современном этапе развития данной специальности. Наша работа посвящена одному из методов противорецидивной терапии – применению цитостатических препаратов. В эксперименте показано действие препарата «Митомицин» на рубцовый процесс в слизистой уретры кроликов. Было доказано, что рубцовый процесс в уретре имеет менее выраженный характер при подслизистом введении препарата «Митомицин».

Ключевые слова: стриктура уретры, рубцовый процесс, митомицин, эндоскопическое лечение, профилактика рецидива стриктуры уретры

Summary

The stricture of the urethra remains a complex issue of operative urology at the present stage of development of this specialty. Our work is devoted to one of the methods of anti-relapse therapy - the use of cytotoxic drugs. The experiment shows the effect of the drug "Mitomycin" on the scar process in the mucous urethra of rabbits. It was proved that the cicatricial process in the urethra is less pronounced in the submucosal administration of the drug "Mitomycin".

Key words: urethral stricture, scar process, mitomycin, endoscopic treatment, prevention of recurrence of urethral stricture

Введение

Тактика лечения пациентов со стриктурами уретры – один из сложных вопросов современной урологии [1, 2, 3, 4]. Актуальность проблемы обусловлена наличием двух принципиально разных методик лечения данного заболевания. Первый подход подразумевает проведение эндоскопических операций для избавления от стриктур мочеиспускательного канала, второй – выполнение различных пластических операций на уретре [3, 4, 5, 6]. Нет общности в оценке показаний и противопоказаний для применения эндоскопических методов лечения. Разночтения возникают в процессе выбора метода лечения и техники его выполнения в зависимости от тех или иных характеристик стриктуры. Значительно расходятся мнения по размерам уретрального дренажа и срокам его нахож-

дения в мочевых путях в послеоперационном периоде. Предложены варианты противорецидивной терапии препаратами различных групп. Расхождения обусловлены как более высокой частотой рецидива после проведения эндоскопического лечения по сравнению с уретропластикой, так и возможными осложнениями и недостатками уретропластики как более травматичного вмешательства. Несмотря на вышесказанное, в большинстве случаев первичным методом лечения при коротких сужениях мочеиспускательного канала, является внутренняя оптическая уретротомия [3]. По данным литературных источников и, исходя из собственного опыта лечения пациентов со стриктурами уретры, эндоскопические методики более эффективны при наличии стриктур различных отделов мочеиспускательного канала протяженностью не более

Таблица 1. Общая характеристика экспериментального исследования

Количество животных	Характеристика проведенных вмешательств по группам
I группа 8 кроликов	Оперированные животные (травматическое повреждение уретры)
II группа 8 кроликов	Оперированные животные (травматическое повреждение уретры + подслизистое введение раствора препарата Митомидин в день операции)
III группа 8 кроликов	Оперированные животные (травматическое повреждение уретры + подслизистое введение раствора препарата Митомидин в день операции и через 5-7 суток)
IV группа 8 кроликов	Интактный контроль

1 см [3–6]. Таким образом, в настоящее время стандарт лечения больных со стриктурами уретры является предметом многочисленных дискуссий и обсуждений.

Цель исследования - изучение воздействия препарата «Митомидин» на экспериментальный рубцовый процесс в мочеиспускательном канале лабораторных животных и его эффективности в процессе метафилактики стриктур уретры, после их эндоскопического рассечения.

Материалы и методы

Для тщательного изучения влияния препарата «Митомидин» на рубцовый процесс, на эпителий слизистой оболочки уретры проведено экспериментальное исследование с моделированием травматического повреждения уретры и применением «Митомидина» для профилактики рубцового перерождения эпителия слизистой оболочки в процессе восстановления уретры. Экспериментальное исследование проводилось с разрешения этического комитета и на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», в условиях кафедральной операционной.

В период с ноября 2014 по май 2015 года был проведен эксперимент на 32 кроликах породы Шиншилла, самцах, весом от 1500 до 2000 грамм, среди которых выделено 4 группы (табл. 1):

Животным I-III групп под внутримышечно введенным препаратом Золетил (50 мг действующего вещества), проводилась обработка операционного поля. Обнажался половой член, в просвет уретры, по нижней поверхности, вводилась бранша зубчатого хирургического зажима, воздействием которой осуществлялось травматическое повреждение слизистой оболочки уретры, вторая бранша осуществляла сдавление тканей полового члена снаружи. Зажим с помощью фиксаторов смыкался, сдавление осуществлялось в течение 3-5 минут, до появления следов кровоизлияний в тканях полового члена. У животных II и III групп, помимо травматического воздействия, в стенку уретры инъекционно вводился 0,1 мл раствор препарата Митомидин (40 мг вещества + 40 мл 0,9 % раствора хлорида натрия): во II-ой группе – только в день операции, в III-ей группе – в день операции и на 5-е сутки после операции. Повторное введение раствора митомидина осуществлялось также под анестезией. После пробуждения животные переводились в виварий, где содержались в от-

крытых вольерах, на обычном пищевом рационе. На всех этапах экспериментального исследования осуществлялась фотофиксация цифровым фотоаппаратом. Летальных исходов ни в одной из групп животных участвовавших в исследовании не отмечено. В послеоперационном периоде у всех животных подвергнутых оперативному вмешательству отмечалась отечность и гиперемия области травматического повреждения.

Результаты и обсуждение

В среднем через 20 суток после введения препарата Митомидин животные всех групп умерщвлялись введением в летальной дозе анестетика Золетил 50 (до 5,0 мл в/м). Производился забор биологического материала для морфологического исследования. Гистологические препараты фиксировались в 5 % водном растворе нейтрального формалина с последующей импрегнацией азотнокислым серебром по стандартной методике изготовления пленочных препаратов (Куприянов В.В., 1956). Срезы окрашивались гематоксилин-эозином и изучались с помощью электронного микроскопа подключенного к персональному компьютеру, при увеличении $\times 100$ и $\times 200$ с фотофиксацией. Для иллюстрации приводим следующие микрофотографии (Рис. 1-5).

Через 30 суток после травмы выявляется очаговый дефект покровного многослойного плоского эпителия с умеренно выраженной воспалительной лимфоцитарной инфильтрацией собственного слоя, пролиферативной реакцией фибробластов, гиперемией капилляров и отеком собственного слоя.

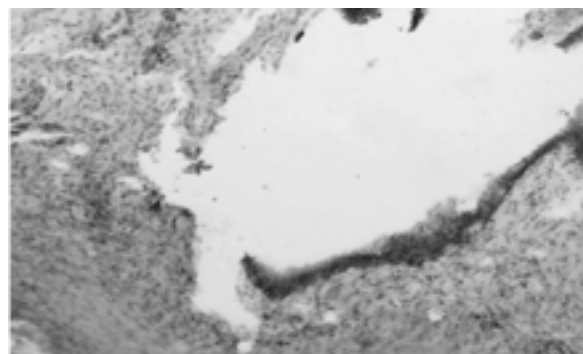


Рис.1 ($\times 100$). Микроскопическая картина среза уретры кролика после травматического повреждения (окраска – гематоксилин-эозин).

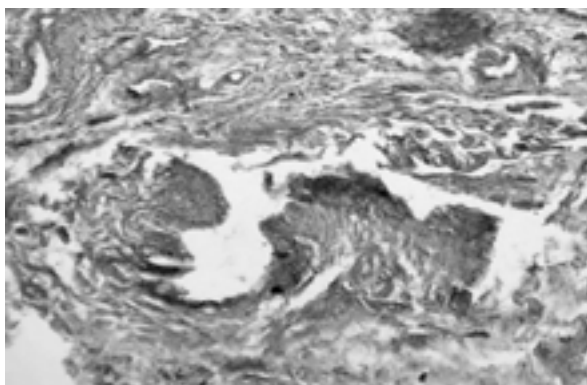


Рис.2 (x200). Картина рубцовых изменений уретры через 30-ти суток после нанесения травмы.

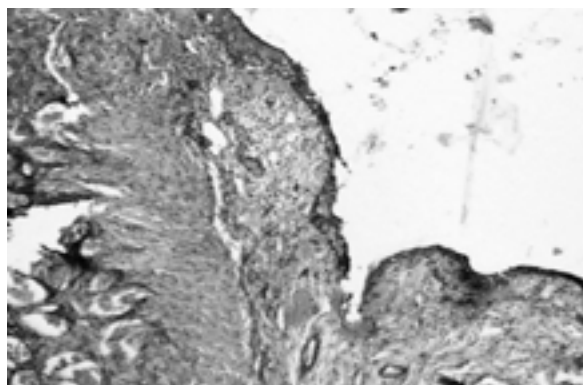


Рис.3 (x100). Картина стенок уретры после травматического повреждения и введения препарата «Митомин».

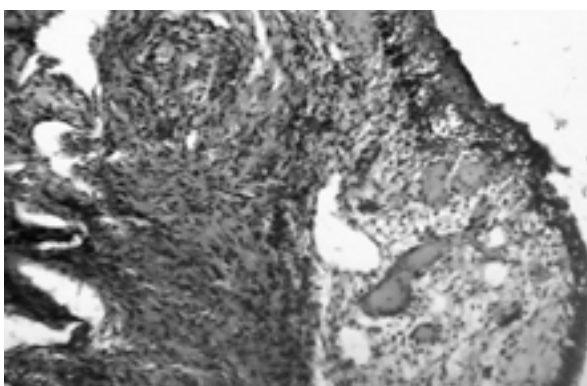


Рис.4 (x200). Картина стенок уретры кролика после травматического повреждения и введения препарата «Митомин».

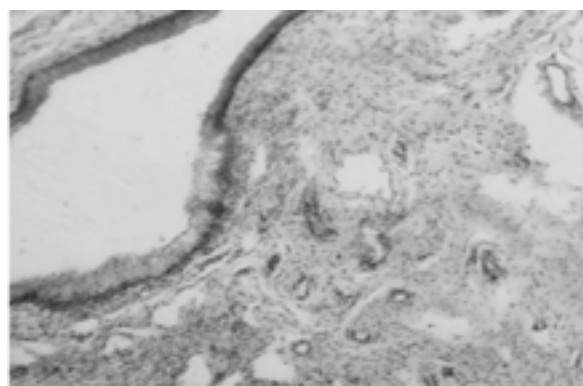


Рис.5 (x100). Морфология стенок уретры кролика после травмы и 2-хкратного введения препарата «Митомин».

Травма уретры с введением митомина сразу после травматического повреждения представлена на рисунках 3,4. Определяется участок уретры с микродефектом покровного переходного эпителия с начинающейся регенерацией резервных клеток в виде однослойной выстилки, по краям, в собственном слое, определяется слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация, без признаков пролиферации фибробластов.

Заключение

Микроскопическое исследование срезов уретры выявило, что механическая травма на клеточном уровне выражается дефектом покровного многослойного плоского эпителия, гиперемией капилляров, отеком собственного слоя и умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией с примесью нейтрофилов. У животных опытной серии с травмой мочеиспускательного канала и 2-х кратным введением в подслизистый слой митомина наблюдались морфологические признаки затихания воспалительной реакции со слабо выраженной очаговой лимфоцитарной инфильтрацией и ангиогенезом, без признаков метаплазии и фибропластической трансформации эпителия и стенозирования просвета мочеиспускательного канала.

Применение препарата «Митомин» показало свою эффективность в процессе экспериментального исследования, при этом не отмечено побочных эффектов, как

местного, так и системного характера. На основании проведенного гистологического исследования можно сделать вывод о положительном влиянии изучаемого цитостатика на процесс восстановления стенки мочеиспускательного канала лабораторных животных. Отсутствие признаков фибропластической трансформации эпителия у основной группы животных, а также отсутствие летальных исходов в группах лабораторных животных, позволяет сделать вывод об эффективности препарата и целесообразности его применения в клинической практике. ■

Османов Магомед Гаджимурадович – очный аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО «ДГМУ», Арбулиев Камиль Магомедович – д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «ДГМУ», Патахов Гаджимурад Магомедович – к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО «ДГМУ», Шахназаров Абдулла Магомедович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «ДГМУ», Гаджиев Дибирдада Пазлуевич – к.м.н., главный врач ГБУ РД «Республиканский Урологический Центр» МЗ РД, Мухумаева Халимат Магомедовна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ДГМУ», Автор, ответственный за переписку - Османов Магомед Гаджимурадович, т.89064474545, e-mail: tr.osmanov22@mail.ru;

Литература:

1. Русаков В.И. Стриктуры уретры. – Москва: Медгиз, 1962. – с.13-24.
2. Русаков В.И. Стриктуры и облитерации уретры. – Ростов – на - Дону: Изд-во Ростовского университета, 1987. – 271 с.
3. Лопаткин Н.А. Осложнения ТУР предстательной железы и аденоэктомии. // В кн.: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. - Москва, 1997. – с. 210-214.
4. Коган М.И., Красулин В.В., Митусов В.В., Глухов В.П., Шангичев А.В., Наранов С.В. Оперативное лечение стриктур и облитераций уретры // Урология. – 2015. - № 2. – с. 17-23.
5. Живов А.В., Мазуренко Д.А., Тедеев Р.Л., Пушкарь Д.Ю. Стриктура уретры: современные терминологические, этиопатогенетические, эпидемиологические характеристики // Московский Уролог. – 2015. № 5,6. – с. 14-15, 12-13.
6. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А. Руководство по трансуретральнойэндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты. – Москва: Триада- X, 1997. – с. 144.
7. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Салюков Р.В. и др. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур уретры // Урология. 2007. № 5. С. 27–32.
8. Фахретдинов Г.А. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур мочеиспускательного канала: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
9. Pansadoro V., Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term follow-up // J. Urol. 1996. Vol. 156. № 1. P. 73–75.
10. Ayildiz A., Nuhoglu B., Gulerkaya B. et al. Effect of intraurethral Mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture // Int. J. Urol. 2004. Vol. 11. № 9. P. 1122–1126.
11. Mazdak H., Meshki I., Ghassami F. Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. № 4. P. 1089–1092.
12. Mundy A.R. Adjuncts to visual internal urethrotomy to reduce the recurrence rate of anterior urethral strictures // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. № 6. P. 1467–1468.
13. Vanni A.J., Zinman L.N., Buckley J.C. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures // J. Urol. 2011. Vol. 186. № 1. P. 156–160.
14. Kumar S., Kapoor A., Ganesamoni R. et al. Efficacy of holmium laser urethrotomy in combination with intralesional triamcinolone in the treatment of anterior urethral stricture // Korean J. Urol. 2012. Vol. 53. № 9. P. 614–618.