

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu  
Wydział Medycyny Weterynaryjnej  
Katedra Biostruktury i Fizjologii Zwierząt  
Zakład Histologii i Embriologii

lek. wet. Joanna Skonieczna-Kurpiel

Rozprawa doktorska

**ANALIZA MORFOLOGICZNA INTERAKCJI  
BIORESORBOWALNEGO STENTU ZE ŚCIANĄ CEWKI  
MOCZOWEJ KRÓLIKA**

Promotor: dr hab. Jan P. Madej, prof. uczelni

Wrocław 2022

## 8. Streszczenie

Zwężenie cewki moczowej jest powszechnie diagnozowane w ośrodkach zdrowia, zarówno w krajach wysoko rozwiniętych gospodarczo oraz społecznie, jak i rozwijających się. Choroba ta dotyczy przede wszystkim mężczyzn powyżej 55 roku życia, natomiast dane dotyczące kobiet są wciąż aktualizowane. Etiologia tej jednostki chorobowej jest zróżnicowana. Wyróżnia się czynniki o charakterze indywidualnym, społecznym i środowiskowym. Przyczyny idiopatyczne i jatrogenne są częściej odnotowywane w krajach wysoko rozwiniętych. Natomiast w krajach rozwijających się dominują przyczyny takie jak: urazy cewki tylnej (wypadki komunikacyjne), liszaj twardzinowy i niewyleczone infekcje, a pacjentami są młodszy mężczyźni (około 40 lat i więcej). U kobiet istotnym czynnikiem jest spadek estrogenu w okresie menopauzy, który może doprowadzić do zanikowego zapalenia pochwy i zwężenia światła cewki moczowej.

W literaturze przedmiotu udokumentowano ponad 300 metod leczenia zwężenia cewki moczowej łącznie z opracowaniem odpowiednich narzędzi mikrochirurgicznych oraz nowych technologii materiałowych. Do najpopularniejszych rozwiązań zalicza się leczenie objawowe, dilatację cewki moczowej (rozszerzanie), uretrotomię optyczną wewnętrzną i uretroplastykę. Powszechnie uważa się, że „złotym standardem” leczenia zwężenia cewki moczowej jest uretroplastyka, ponieważ długoterminowe wskaźniki sukcesu są znacznie wyższe (85-90%) niż w uretrotomii optycznej wewnętrznej (20-30%).

Duże oczekiwania wiąże się ze stentami, które powszechnie są stosowane przy schorzeniach związanych ze zwężeniem narządów rurowych w układzie krwionośnym, pokarmowym, oddechowym i moczowym. Mimo początkowo pozytywnych wyników w praktyce zrezygnowano ze stentów metalowych. Przyczyną tego stanu rzeczy była duża liczba powikłań pooperacyjnych wywołanych przede wszystkim złamaniem stentu, migracją stentu, inkrustacją, odczuwaniem przez pacjenta bólu, a nawet nawrotem zwężenia cewki moczowej. Z tego też względu rozpoczęto badania nad ich odpowiednikami bioresorbowalnymi.

W ramach projektu (finansowanego przez Narodowe Centrum Badań) OPUS nr DEC-2016/21/B/ST8/01972 pt. *"Interakcja bioresorbowalnego materiału z tkanką w warunkach zmiennych odkształceń na przykładzie cewki moczowej"* przeprowadzono badania na 26 samcach królika nowozelandzkiego białego (NB) w wieku 3-4 miesięcy oraz masie 2,1-3 kg. Celem niniejszej pracy doktorskiej była analiza histologiczna i morfometryczna fizjologicznej oraz podrażnionej mechanicznie cewki moczowej, a następnie ocena wpływu biointegracji wprowadzonego implantu z otaczającymi tkankami, stopnia jego bioresorpcji oraz wpływu na strukturę całej ściany cewki moczowej królika NB. Pracownicy Zakładu Inżynierii Biomedycznej Uniwersytetu Zielonogórskiego opracowali dwa bioresorbowalne stenty (nr 1 i 2), które różniły się między sobą cechami konstrukcyjno-technologicznymi. Do budowy obu implantów zastosowano alginian sodu, ponieważ ten organiczny związek chemiczny cechuje nietoksyczność, bioresorbowalność i biokompatybilność.

Badania własne poprzedzono pogłębionymi studiami literatury dotyczącej zwężenia cewki moczowej oraz jej leczenia, zarówno u człowieka, jak i zwierząt (krótki zarys historyczny, etiologia, symptomy, metody leczenia, modele zwierzęce w tej jednostce chorobowej), ze szczególnym uwzględnieniem badań królika NB (budowy jego cewki moczowej, dodatkowych gruczołów płciowych i implantacji stentów). Analiza morfologiczna i morfometryczna umożliwiła opracowanie następujących wniosków i ocen w zakresie samych badań oraz przedmiotu badań, jakim było zbadanie użyteczności skonstruowanych stentów nr 1 i 2.

Fizjologiczna cewka moczowa męska królika NB posiada odmienną budowę w zależności od odcinka. W związku z tym rozbudowane dodatkowe gruczoły płciowe królika NB (gruczoł pęcherzykowy, gruczoły baniek nasieniowodów, kompleks prostaty, gruczoły opuszkowo-cewkowe) są dobrym markerem topograficznym, ponieważ ułatwiają określenie położenia konkretnego odcinka cewki moczowej. Mogą one stanowić punkt odniesienia (orientacyjny, tzw. benchmark) dla chirurgów, którzy wykonują złożone operacje.

Stent nr 1 opracowany na bazie alginianu sodu nie spełnił swojego zadania z powodu wad

konstrukcyjnych. W obrazie histologicznym zaobserwowano niepożądane zmiany jego kształtu – zapadł się, pozwijał oraz utracił zdolność do utrzymania się w świetle cewki moczowej zwierzęcia. Po 3 tygodniach od implantacji uległ on bioresorpcji. Stwierdzono, że zastosowana konstrukcja implantu posiadała nieodpowiednie właściwości mechaniczne.

Opracowanie stentu nr 2, o większym stopniu twardości, zapewniło jego utrzymanie się w narządzie oraz zapewniło poszerzenie i utrzymanie drożności światła cewki moczowej królika. Z uwagi na migrację stentu oraz niepożądane skutki w postaci ścięnięcia nabłonka oraz całej błony śluzowej, należałoby wydłużyć okres obserwacji królików co najmniej do 12 miesięcy, w celu przeprowadzenia pogłębionej analizy morfologicznej, która pozwoliłaby na wykonanie pełnej i kompleksowej oceny bioresorpcji.

Wprowadzenie stentów do światła cewki moczowej królika było związane z pojawieniem się zmian morfologicznych w ścianie tego narządu takich jak wzrost obrzęku, przekrwienia, wylewów krwi oraz nacieku zapalnego (najczęściej limfocytarno-histiocytarnego) w błonie śluzowej. Jednak po sześciu tygodniach wszystkie wymienione parametry uległy zmniejszeniu i nie różniły się istotnie od tych z grupy kontrolnej, co świadczy o skutecznie działających procesach naprawczych w ścianie badanego narządu.

Uzyskane wyniki, choć fragmentaryczne (ze względu na posiadane przez autorkę ograniczone zasoby zwierzęce oraz liczbę implantów), wskazują na duży potencjał zastosowania bioresorbowalnych stentów w leczeniu osób chorych, które ze względu na stan zdrowia, nie mogą być poddane zabiegowi uretroplastyki lub uretrotomii.

## 9. Abstract

Urethral stricture is commonly diagnosed in health centers, both in developed economically, socially countries and in developing countries. The disease mainly affects men over 55, while data on women are still updated. Illness etiology is diverse. There are individual, environmental, and social factors. Idiopathic and iatrogenic causes are more frequently reported in highly developed countries. Whereas in developing countries predominate posterior urethral injuries (traffic accidents), lichen sclerosis, untreated infections, and patients are younger men (around 40 years of age and older). When it comes to women, a significant factor is a decrease in estrogen during menopause, which can lead to vaginal atrophy and narrowing of the urethra lumen.

In literature has been documented over 300 treatments for urethral stricture, including the development of appropriate microsurgical instruments and new material technologies. The most popular solutions contain symptomatic treatment, urethral dilatation, internal optical urethrotomy, and urethroplasty. Urethroplasty is generally considered the "gold standard" in the treatment of urethral stricture, as long-term success rates are much higher (85-90%) than internal optical urethrotomy (20-30%).

High expectations in this area are associated with stents, which are commonly used in diseases related to the narrowing of tubular organs in the circulatory, digestive, respiratory, and urinary systems. Despite the initially positive treatment results, in practice, metal stents were abandoned. It was caused by a large number of postoperative complications caused primarily by stent fracture, stent migration, incrustation, patient's perception of pain, and even recurrence of urethral stenosis. For this reason, research on their bioresorbable counterparts has been started.

As part of the project (financed by the National Science Center) OPUS project no. DEC-2016/21/B/ST8/01972 entitled *"The interaction of bioresorbable material with the tissue under conditions of variable deformation on the example of the urethra"*, a study was carried out on 26 male New Zealand White rabbits, 3-4 months old, weighing 2.1-3 kg. The aim of this doctoral dissertation was the histological and morphometric analysis of the physiological and mechanically

irritated urethra, and then the biointegration impact assessment of the inserted implant with the surrounding tissues, the degree of its bioresorption, and the impact on the structure of the entire urethral wall of the New Zealand White rabbit. The employees of the Department of Biomedical Engineering of the University of Zielona Góra have developed two bioresorbable stents (no.1 and 2), which differed in their design and technological features. Sodium alginate (an organic chemical compound) was used in the construction of both stents because it is non-toxic, bioresorbable, and biocompatible.

The author's research was preceded by in-depth studies of the literature on urethral stricture and its treatment, both in humans and animals (brief historical outline, etiology, symptoms, treatment methods, animal models in this disease entity), with particular emphasis on the research of the New Zealand White rabbit (its urethra structure, accessory genital glands, and stent implantation). The morphological and morphometric analysis made it possible to develop the following conclusions and assessments in the scope of the research itself and the subject of research, which was to test the usefulness of the constructed stents no. 1 and 2.

The physiological urethra of the male rabbits has a different structure depending on the segment. Therefore, their compound accessory genital glands (vesicular gland, glands of ampulla, complex prostate, bulbourethral glands) are a good topographic marker for the description of the consecutive sections of the urethra. They can constitute a reference point (benchmark) for surgeons who perform complex operations.

Stent no. 1, based on sodium alginate, failed due to design flaws. In the microscope image, undesirable changes in its shape were observed - it collapsed, twisted, and lost the ability to stay in the lumen of the animal's urethra. Three weeks after implantation, the stent was bioresorbed. It was found that the applied implant structure had inadequate mechanical properties.

The development of stent no. 2, with a higher degree of hardness, ensured it remained in the organ and ensured the expansion and patency maintenance of the rabbit urethra. Due to the migration of the stent and the side effects in the form of thinning of the epithelium and the entire

mucosa, the observation period of rabbits should be extended to at least 12 months to conduct an in-depth morphological analysis that would allow for a complete and comprehensive bioresorption assessment.

The introduction of stents into the lumen of the rabbit's urethra was associated with the appearance of morphological changes in the wall of this organ, such as an increase in oedema, hyperaemia, haemorrhage and inflammatory infiltration (usually lymphocytic-histiocytic) in the mucosa. However, after six weeks, all the above-mentioned parameters decreased and did not differ significantly from those in the control group, which proves effective repair processes in the wall of the examined organ.

The obtained results, although fragmentary (due to the author's limited animal resources and the number of implants), indicate a high potential for the use of bioresorbable stents in the treatment of ill people who, due to their health condition, cannot be subjected to urethroplasty or urethrotomy.