

УДК 616.643-007.271

## Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры

**А.А. Горелова<sup>1,5</sup>, А.Н. Муравьев<sup>1,4</sup>, Т.И. Виноградова<sup>1</sup>, А.И. Горелов<sup>3,6</sup>,  
Н.М. Юдинцева<sup>2</sup>, Н.В. Орлова<sup>1</sup>, Ю.А. Нащеккина<sup>2</sup>, М.Г. Хотин<sup>2</sup>, А.А. Лебедев<sup>1</sup>,  
Н.О. Пешков<sup>7</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup> Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский медико-социальный институт

<sup>5</sup> Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург

<sup>6</sup> Городская Покровская больница, Санкт-Петербург

<sup>7</sup> Группа компаний «Медицинский центр «XXI век», Санкт-Петербург

## Tissue-engineering technology in urethral reconstruction

**A. Gorelova<sup>1,5</sup>, A. Muraviov<sup>1,4</sup>, T. Vinogradova<sup>1</sup>, A. Gorelov<sup>3,6</sup>, N. Yudintceva<sup>2</sup>,  
N. Orlova<sup>1</sup>, Y. Nashchekina<sup>2</sup>, M. Khotin<sup>2</sup>, A. Lebedev<sup>1</sup>, N. Peshkov<sup>7</sup>,  
P. Yablonskiy<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> St. Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology

<sup>2</sup> The Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

<sup>3</sup> St. Petersburg State University

<sup>4</sup> Saint-Petersburg Medico-Social Institute

<sup>5</sup> St. Luca's City Hospital, St. Petersburg

<sup>6</sup> Pokrovskaya Municipal Hospital, St. Petersburg

<sup>7</sup> Group of companies Medical center «XXI century», St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Набирающая популярность тканевая инженерия применительно к урологической патологии освещена в литературе довольно скудно. Настоящая статья посвящена обзору ведущих мировых трендов в области реконструктивной хирургии уретры с использованием тканеинженерных конструкций. В ней подробно описаны основные свойства тканеинженерных конструкций, разновидности матриц и клеток, применяемых в тканевой инженерии для уретропластики, сделан акцент на исследованиях, посвященных тканеинженерной реконструкции уретры. Отражены проблемы и перспективы этого научного направления.

**Ключевые слова:** тканеинженерная конструкция, уретра, стриктура уретры, биodeградируемые полимеры, поли(ε-капролактон), мезенхимальные стволовые клетки костного мозга

### Summary

The growing popularity of tissue engineering in relation to urological pathology is covered in the literature rather scantily. This article is devoted to a review of the world's leading trends in the field of reconstructive surgery of the urethra using tissue engineering designs. It describes in detail the main properties of tissue engineering designs, a variety of matrices and cells used in tissue engineering

for urethroplasty, emphasis is done on studies on tissue engineering reconstruction of the urethra. The problems and prospects of this scientific direction are reflected.

## Введение

Ряд патологий мочеиспускательного канала у мужчин требует реконструктивных вмешательств, которые направлены как на улучшение мочеиспускания, так и на повышение общего качества жизни пациента. Самыми частыми нозологиями являются стриктурная болезнь уретры, травмы мочеиспускательного канала, а также аномалии развития, такие как гипоспадия уретры [1]. Гипоспадии встречаются с частотой 1:300 новорожденных мальчиков, а их хирургическое лечение подразумевает различные варианты пластик уретры, проводящихся в детском возрасте [2, 3]. Частота стриктур уретры среди мужского населения составляет 1 на 2000 [4] при показателе заболеваемости — от 200 до 1200 случаев на 100 тыс. населения [5]. Основным методом лечения этих патологий является хирургический, в том числе в ряде случаев требующий нестандартных подходов в планировании и технике выполнения операции [6]. В качестве заместительного материала используют крайнюю плоть полового члена, пенильную кожу, влагалищную оболочку яичка, слизистую оболочку щеки. Буккальная пластика в настоящее время имеет наилучшие результаты и признана «золотым стандартом» при протяженных стриктурах уретры, обеспечивая 80–90% удовлетворительных отдаленных результатов [7, 8]. Недостатками этого вида пластики являются осложнения в донорской зоне, составляющие от 16 до 32% [9], дефицит тканей для пластики, особенно при протяженных, рецидивных стриктурах, и увеличение времени операции в связи с необходимостью получения лоскута или трансплантата [10, 11]. Необходимо отметить, что применяют только плоские трансплантаты в связи с большим количеством отрицательных результатов при применении тубуляризованных графтов — более 50% [12]. Помимо традиционных лоскутов и трансплантатов в настоящее время разрабатываются альтернативные материалы с использованием тканевой инженерии для заместительной уретропластики, целью которых является исключение перечисленных выше недостатков классических хирургических вмешательств [13].

## Что такое тканевая инженерия?

Тканевая инженерия является относительно новым междисциплинарным направлением в медицине, которое использует живые клетки, биосовместимые материалы, биохимические (например, фактор роста) и физические факторы (циклические механические нагрузки), их сочетания для создания тканеподобных

**Keywords:** tissue engineering construct, urethra, urethral stricture, biodegradable polymers, poly( $\epsilon$ -caprolacton), mesenchymal stem cells of bone marrow

структур [14, 15]. Чаще всего конечной целью имплантации тканеинженерной конструкции является восстановление целостности и функции поврежденного органа. Термин «тканевая инженерия» был предложен Y.C. Fung в 1987 г., а в 1988 г. состоялся первый съезд, посвященный данной научной тематике, в Калифорнии на озере Тахо [16].

## Основные свойства тканеинженерных конструкций

Тканевая инженерия является стремительно прогрессирующей дисциплиной, и примерно за 30 лет ее существования множество различных материалов было предложено для заместительной уретропластики. Материал должен быть биосовместимым, обеспечивать высокую выживаемость клеток в контакте с ним, обладать пористостью, которая необходима для построения трехмерной структуры, адекватным временем биодеградации, не быть токсичным, иметь хорошую гистосовместимость и не активировать фиброз подлежащих тканей [17–19].

Разрабатываемая конструкция должна обеспечивать поддержание необходимого просвета уретры в течение длительного времени, чтобы создать условия для адекватной уродинамики; обладать физическими характеристиками (эластичность, растяжимость), позволяющими сохранять функцию не только отведения мочи, но и копулятивную, а также иметь прочностные характеристики, обеспечивающие возможность эффективной накладки первичного хирургического шва без прорезывания лигатур, не активировать иммунные реакции против трансплантата [20, 21]. В качестве трансплантируемого материала применяют децеллюляризованные тканевые матрицы, а также *de novo* синтезированные материалы естественного (например, коллаген) или синтетического (политетрафлуороэтилен, поли-L,L-лактид) происхождения. Данные скаффолды могут заселяться аутологичными или аллогенными клетками или же применяются сами по себе [12, 15, 22].

## Разновидности тканеинженерных матриц

В качестве матриц применяют следующие материалы естественного происхождения или природные биополимеры.

- Фиброин шелка — материал, получаемый из коконов шелкопряда *Bombyx mori* и родственных

видов [17]. Фиброин шелка состоит на 90% из глицина, аланина и серина, данный материал обладает отличной биосовместимостью, низкими воспалительными свойствами, а также полностью деградирует под действием протеолитических ферментов. За счет пластических свойств этого материала возможно формирование различных конфигураций [23]. Одним из современных методов получения скаффолдов из фиброина шелка является метод электроспиннинга, позволяющий добиться высокого отношения поверхности к объему, значительной пористости и хороших физико-механических свойств [24].

- Спидроин — это каркасный шелк паутины паука *Nephila clavipes*, обладающий высокой биосовместимостью, прочностью и способностью к биодеградации. Существуют рекомбинантные аналоги спидроина, отличающиеся меньшей прочностью [17, 25]. Данный скаффолд обладает хорошими адгезивными свойствами, что было изучено в доклиническом исследовании по реконструкции мочевого пузыря [26].
- Коллаген — наиболее распространенный соединительнотканый белок млекопитающих [27]. Материал является нетоксичным и обладает низкими антигенными свойствами, наиболее часто применяется коллаген I типа. Материал может быть в форме гидрогеля и в виде волокон с решетчатой организацией, при этом возможно изменение пористости материала [28]. Кроме того, данный биодеградируемый материал легкодоступен и неиммуногенен [29]. При введении в организм коллаген стимулирует репаративные процессы и обладает гемостатическими свойствами [17].
- Бактериальная целлюлоза синтезируется как правило, из *Acetobacter xylinum*, по химическому составу является полисахаридом [30]. Целлюлоза обладает хорошей механической прочностью и биосовместимостью, высокой водоудерживающей способностью, однако данный материал не является биодеградируемым. Кроме того, у целлюлозы отсутствует внутренняя трехмерная пористая структура; для создания пор применяют био-разлагаемый желатин, что усиливает клеточную адгезию, пролиферацию и пенетрацию, а также процесс ревазуляризации [31].

Природные биополимеры имеют преимущество перед синтетическими в связи с их отличной биосовместимостью [28]. К синтетическим полимерам относятся вещества, перечисленные ниже.

- Полигликолевая кислота (PGA) — линейный алифатический полиэфир, широко применяется в качестве рассасываемого шовного материала. Основными положительными свойствами этого

полимера являются биосовместимость, термопластичность, легкость формирования биоконструкций с высокой пористостью [17, 32]. Электроспиннинг является оптимальным методом получения скаффолдов из PGA [33].

- Полилактид (PLA) — алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота [17]. Как и PGA, этот полимер термопластичен, биосовместим, биоразлагаем, может являться исходным материалом для 3D-печати [34]. В качестве тканеинженерной конструкции применяют L-изомер полимолочной кислоты (PLLA), отвечающий необходимым требованиям для скаффолдов. Структура PLLA скаффолда зависит от метода синтеза, для реконструкции уретры создают пористый материал [35].
- Политетрафторэтилен (PTFE) — ароматический полиэфир, известный под торговыми названиями Gore-Tex, Teflon. Широко применим как материал для сосудистых протезов [17, 36]. Материал относят к небиодеградируемым — после 8 лет имплантации собакам, кроликам и человеку прочность сетки из PTFE снижалась наполовину и изменений молекулярной массы практически не было [37]. В связи с этим, хотя материал биосовместим и механически прочен, PTFE вызывал формирование эрозий, фистул и камнеобразование [38].

В качестве материала для заместительной уретропластики в экспериментальных исследованиях применялись и другие варианты с положительными результатами: полилактиновые сетчатые трубки, покрытые полигидроксималеиновой кислотой [39], бензиловый эфир гиалуроновой кислоты [40], однако дальнейшего распространения они не получили. В ряде исследований рекомендовали себя сополимеры, такие как полилактид-ко-гликолид (PLGA) [41], сополи (L-лактид/ε-капролактон) в виде пленки или сетчатой трубки [42, 43].

В качестве материала для заместительной уретропластики во многих исследованиях применяются аллогенные или ксеногенные бесклеточные матрицы. Ряд доклинических исследований показал, что такие материалы неиммуногенны, способствуют неоваскуляризации и регенерации уротелия и гладкой мышечной ткани. Применяют следующие их варианты [10]:

- бесклеточный подслизистый матрикс мочевого пузыря [44];
- бесклеточный подслизистый тонкокишечный матрикс [45, 46];
- бесклеточный матрикс губчатого тела [47];
- бесклеточный дермальный матрикс [48];
- бесклеточный уретральный матрикс [49];
- бесклеточный сосудистый матрикс [50, 51].

## Клетки, применяемые в тканевой инженерии для уретропластики

Существуют различные виды клеток, используемые в тканевой инженерии, со своими преимуществами и недостатками. Одним из наилучших методов получения клеток является забор аутологичных клеток у пациента с последующим их культивированием *in vitro*. Данный вариант не вызывает иммунного ответа после трансплантации, но могут возникать осложнения в области забора клеток, аутологичные клетки при ряде заболеваний и у пожилых пациентов могут быть не пригодны для трансплантации. Альтернативным вариантом является использование аллогенных клеток, однако серьезные ограничения, такие как передача инфекционных агентов, социальные, моральные и этические вопросы, резко уменьшили энтузиазм касательно данного направления [52]. В литературе встречаются следующие типы клеток, используемые как часть тканеинженерной конструкции для уретропластики.

- Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) первоначально были обнаружены в строге костного мозга, но затем найдены и в других органах, таких как плацента, пуповина, печень и жировая ткань [53]. МСК являются мультипотентными клетками и могут дифференцироваться в различные типы клеток, *in vitro* доказана способность МСК дифференцироваться в клетки, обладающие свойствами гладких миоцитов, уротелиальных и эндотелиальных клеток [54]. Кроме того, МСК секретируют большой спектр биоактивных макромолекул, как выполняющих регуляторную функцию, так и служащих для восстановления структуры поврежденной ткани [55, 56]. МСК в культуре могут пролиферировать до 19 удвоений, не теряя при этом способности к пролиферации и дифференцировке [57].
- Стволовые клетки, выделенные из мочи (СКМ), имеют широкий дифференцировочный потенциал, могут дифференцироваться в уротелиальные и гладкомышечные клетки [18]. Примерно 0,2% клеток, выделенных из мочи, экспрессируют маркеры, характерные для МСК. СКМ могут стать отличным клеточным ресурсом для тканевой инженерии уретры в связи с неинвазивным методом их забора [58].
- Уротелиальные клетки получают, как правило, путем биопсии мочевого пузыря. Ткань, полученная при биопсии мочевого пузыря, позволяет получить как уротелиальные, так и гладкомышечные клетки, используемые в тканеинженерных конструкциях. Ограничением к использованию данного типа клеток является несовершенство методик их культивирования [18].

- Эпителиальные клетки слизистой оболочки щеки положительно зарекомендовали себя в ряде исследований по реконструкции уретры [59, 60].

Кроме вышеприведенных типов клеток, есть многочисленные исследования по применению тканеинженерных конструкций, заселенных кератиноцитами, а также фибробластами [10].

## Строение тканеинженерной конструкции

По строению тканеинженерные конструкции разделяются на две группы — трубчатые и в виде лоскута [10]. Необходимо отметить, что при классической буккальной пластике уретры применяют только плоские трансплантаты в связи с большим количеством отрицательных результатов при применении тубуляризованных графтов — более 50% [61]. Единственное клиническое исследование, в котором применялись трубчатые тканеинженерные конструкции, проводилось пяти мальчикам с травмами задней уретры, строение которой в корне отличается от передней губчатой части мочеиспускательного канала [62].

## Исследования, посвященные тканеинженерной реконструкции уретры

Первые экспериментальные исследования по реконструкции уретры, в которых применялись PTFE, силикон, дакрон, оказались неудачными. Как результат использования небiodeградируемых материалов происходило формирование эрозий, фистул, а также камней [63, 64].

Затем стали успешно изучать биodeградируемые материалы — полилактиновые сетчатые трубки, покрытые полигидроксимасляной кислотой в экспериментах на собаках. Через 12 мес уротелий регенерировал, а окружающие ткани сохранили жизнеспособность, просвет уретры был сохранен [39].

Исследователи также изучали возможность использования ксеногенных тканей на основе коллагена для реконструкции уретры. Бесклеточный подслизистый тонкокишечный матрикс, применявшийся в 1980-х гг. в эксперименте в качестве сосудистого трансплантата, стал использоваться для реконструкции уретры кроликов. Этот материал стимулировал неоваскуляризацию, а также регенерацию уротелия и гладкомышечного слоя [65]. В 1996 г. впервые у пациентов со стриктурной болезнью уретры или после неудачных операций по поводу гипоспадии использован бесклеточный подслизистый коллагеновый матрикс мочевого пузыря, достигнуты положительные отдаленные результаты [1]. Было проведено рандомизированное исследование, сравнивающее применение буккальной пластики и бесклеточного подслизистого

матрикса мочевого пузыря. Исследователи пришли к выводу, что если подлежащая лоскуту ткань не повреждена, то результаты в обоих случаях одинаково положительные; однако при поврежденной подлежащей ткани результаты применения бесклеточного матрикса отрицательные [66]. В 2007 г. впервые были представлены результаты клинического исследования по применению бесклеточного подслизистого тонкокишечного матрикса. При медиане наблюдения пациентов 71 мес в 76% случаев был достигнут успех, но при дефектах уретры более 4 см в 100% случаев результат оказался отрицательным [46].

В 2002 г. исследователи на животных (кролики) впервые применили трубчатый децеллюляризованный матрикс мочевого пузыря, засеянный аутологичным уротелием [67]. В последующем исследовании применялись биодеградируемые стенты из PLLA и уротелиальных клеток. Результатом этого исследования явилась полная регенерация уротелия в течение 24 нед [68].

Впервые тканеинженерная конструкция с использованием аутологичных клеток была применена в 2005 г. Трубочные скаффолды из PLGA, засеянные внутри уротелием, а снаружи гладкомышечными клетками трансплантировали пяти мальчикам с травмой задней уретры. Клинический результат был положительным, а медиана наблюдения составила 71 мес [62].

В 2017 г. Европейская ассоциация урологов опубликовала систематический обзор и метаанализ доклинических и клинических исследований, посвященных тканевой инженерии уретры. Были включены 80 доклинических и 23 клинических исследования, а метаанализ проводился в 63 и 13 исследованиях соответственно. Этот обзор показал, что клеточные тканеинженерные конструкции значительно снижают число отрицательных результатов. Тем не менее только в 4 из 23 клинических исследований применялись тканеинженерные конструкции, заселенные клетками. В доклинических исследованиях активно и успешно применялись синтетические биополимеры, тогда как в 21 из 23 клинических исследований были использованы бесклеточные матриксы. Результаты

многих доклинических исследований не были использованы в клинических исследованиях [13].

## Обсуждение результатов

Использование аутологичных тканей сопряжено со следующими отрицательными моментами: осложнения, связанные с донорским участком; временные затраты на забор трансплантата/лоскута; морфологическое несоответствие донорской ткани. Именно поэтому тканевая инженерия представляет большой интерес в реконструктивной урологии. На данный момент существует ограниченное количество публикаций касательно использования продуктов тканевой инженерии в реконструктивной хирургии уретры человека. Предложено множество различных гетерологичных продуктов. Однако отдаленные результаты не удовлетворительны. Основной проблемой является разработка подходящих носителей для клеток.

Альтернативой тканевой инженерии является использование биодеградируемых матриц и стимуляция регенерации уротелия. Кроме того, рассматривается возможность тканевой инженерии аутологичной слизистой оболочки щеки. Буккальный трансплантат, который считается лучшей заменой ткани уретры при реконструктивных операциях, в настоящее время может быть культивирован при помощи тканевой инженерии. Это позволит избежать массивного переноса ткани при сложных и протяженных стриктурах.

## Заключение

Таким образом, в научном мире до сих пор нет единого представления о принципах и тактике лечения больных со стриктурами уретры. Наличие на данный момент многочисленных методик и техник реконструктивных операций на уретре говорит о сложности, недостаточной изученности и несовершенстве данного раздела реконструктивной хирургии.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 14-50-00068.*

## Список литературы

1. Rothberg M.B., Atala A. History and Development of Regenerative Medicine and Tissue Engineering in Urology // The History of Technologic Advancements in Urology. Cham: Springer, 2018. P. 289–317.
2. Gallentine M.L., Morey A.F., Thompson I.M. Hypospadias: a contemporary epidemiologic assessment // Urology. 2001. Vol. 57, N 4. P. 788–790.
3. Fossum M., Nordenskjöld A. Tissue-engineered transplants for the treatment of severe hypospadias // Hormone research in pediatrics. 2010. Vol. 73, N 2. P. 148–152.
4. Andrich D.E., Mundy A.R. What is the best technique for urethroplasty? // European urology. 2008. Vol. 54, N 5. P. 1031–1041.
5. Santucci R.A., Joyce G.F., Wise M. Male urethral stricture disease // The Journal of Urology. 2007. Vol. 177, N 5. P. 1667–1674.
6. Комяков Б.К. Урология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 464 с. Komjakov B.K. Urologija: uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 464 s.
7. Barbagli G. et al. Long-term follow up and deterioration rate of anterior substitution urethroplasty // The Journal of urology. 2014. Vol. 192, N 3. P. 808–813.
8. Gallegos M.A., Santucci R.A. Advances in urethral stricture management // F1000Research. 2016. Vol. 5. P. 2913.

9. *Dublin N., Stewart L.H.* Oral complications after buccal mucosal graft harvest for urethroplasty // *BJU international*. 2004. Vol. 94, N 6. P. 867–869.
10. *Atala A. et al.* The potential role of tissue-engineered urethral substitution: clinical and preclinical studies // *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2017. Vol. 11, N 1. P. 3–19.
11. *Глыбочко П.В. и др.* Экспериментальное обоснование создания матрицы на основе децеллюляризированной сосудистой стенки с целью последующей заместительной уретропластики // *Урология*. 2014. Т. 6. С. 41–46. *Glybochko P.V. i dr.* Jekspierimental'noe obosnovanie sozdanija matricy na osnove decelljuljarizirovannoj sosudistoj stenki s cel'ju posledujushhej zamestitel'noj uretroplastiki // *Urologija*. 2014. Т. 6. С. 41–46.
12. *Mangera A., Chapple C.R.* Tissue engineering in urethral reconstruction — an update // *Asian journal of andrology*. 2013. Vol. 15, N 1. P. 89.
13. *Versteegden L.R.M. et al.* Tissue engineering of the urethra: a systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies // *European urology*. 2017. Vol. 72, N 4. P. 594–606.
14. *Berthiaume F., Maguire T.J., Yarmush M.L.* Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges // *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*. 2011. Vol. 2. P. 403–430.
15. *Shafiee A., Atala A.* Tissue engineering: Toward a new era of medicine // *Annual review of medicine*. 2017. Vol. 68. P. 29–40.
16. *Lal B. et al.* The emergence of tissue engineering as a research field // *The National Science Foundation Report / eds.: J. Viola, O. Grad.* Cambridge: Abt Associates Inc., 2003.
17. *Азапова О.И.* Биоинженерные конструкции на основе фиброина шелка и спидроина для регенеративной медицины и тканевой инженерии (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2017. Т. 9, № 2. С. 190–206. *Agarova O.I.* Bioinzhenernye konstrukcii na osnove fibroina shelka i spidroina dlja regenerativnoj mediciny i tkanevoj inzhenerii (obzor) // *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2017. Т. 9, № 2. С. 190–206.
18. *Васютин И.А. и др.* Реконструкция уретры с помощью технологий тканевой инженерии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017. Т. 72, № 1. С. 17–25. *Vasjutin I.A. i dr.* Rekonstrukcija uretry s pomoshh'ju tehnologij tkanevoj inzhenerii // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2017. Т. 72, N 1. С. 17–25.
19. *Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И. и др.* Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения // *Медицинский альянс*. 2016. № 1. С. 49–51. *Orlova N.V., Murav'ev A.N., Vinogradova T.I. i dr.* Jekspierimental'naja rekonstrukcija mochevogo puzyryja krolika s ispol'zovaniem allogennyh kletok razlichnogo tkanevogo proishozhdenija // *Medicinskij al'jans*. 2016. N 1. С. 49–51.
20. *Гвасалия Б.П., Щеплев П.А., Гарин Н.Н.* Тканевая инженерия в хирургии мочеиспускательного канала // *Здоровье мужчины*. 2011. № 2. С. 184–185. *Gvasalija B.P., Shheplev P.A., Garin N.N.* Tkanevaja inzhenerija v hirurgii mocheispuskatel'nogo kanala // *Zdorov'e muzhchiny*. 2011. N 2. С. 184–185.
21. *Муравьев А.Н., Орлова Н.В., Блинова М.И., Юдинцева Н.М.* Тканевая инженерия в урологии, новые возможности для реконструкции мочевого пузыря // *Цитология*. 2015. Т. 57, № 1. С. 14–18. *Murav'ev A.N., Orlova N.V., Blinova M.I., Judinceva N.M.* Tkanevaja inzhenerija v urologii, novye vozmozhnosti dlja rekonstrukcii mochevogo puzyryja // *Citologija*. 2015. Т. 57, N 1. С. 14–18.
22. *Yudintceva N.M., Nashchekina Y.A., Blinova M.I. et al.* Experimental bladder regeneration using a poly-L-lactide/silk fibroin scaffold seeded with nanoparticle-labeled allogenic bone marrow stromal cells // *International Journal of Nanomedicine*. 2016. Vol. 11. P. 4521–4533. doi: 10.2147/ijn.s111656.
23. *Xie M. et al.* Evaluation of stretched electrospun silk fibroin matrices seeded with urothelial cells for urethra reconstruction // *Journal of Surgical Research*. 2013. Vol. 184, N 2. P. 774–781.
24. *Соколова А.И. и др.* Зависимость биологических свойств скаффолдов из фиброина шелка и желатина от состава и технологии изготовления // *Современные технологии в медицине*. 2016. Т. 8, № 3. С. 6–15. *Sokolova A.I. i dr.* Zavisimost' biologicheskix svojstv skaffoldov iz fibroina shelka i zhelatina ot sostava i tehnologij izgotovlenija // *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016. Т. 8, N 3. С. 6–15.
25. *Wang F., Yang C., Hu X.* Advanced Protein Composite Materials // *Lightweight Materials from Biopolymers and Biofibers*. American Chemical Society, 2014. P. 177–208.
26. *Steins A. et al.* In vitro evaluation of spider silk meshes as a potential biomaterial for bladder reconstruction // *PloS one*. 2015. Vol. 10, N 12. P. e0145240.
27. *Валеева Н.Ш., Хасанова Г.Б.* Биополимеры — перспективный вектор развития полимерной промышленности // *Вестник Казанского технологического университета*. 2013. Т. 16, № 22. С. 184–187. *Valeeva N.Sh., Hasanova G.B.* Biopolimery — perspektivnyj vektor razvitija polimernoj promyshlennosti // *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta*. 2013. Т. 16, N 22. С. 184–187.
28. *Glowacki J., Mizuno S.* Collagen scaffolds for tissue engineering // *Biopolymers*. 2008. Vol. 89, N 5. P. 338–344.
29. *Isope Y. et al.* Oriented collagen scaffolds for tissue engineering // *Materials*. 2012. Vol. 5, N 3. P. 501–511.
30. *Митрофанов Р.Ю., Будаева В.В., Сакович Г.В.* Получение и свойства гель-пленки бактериальной целлюлозы // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2010. Т. 18, № 5. С. 587–592. *Mitrofanov R.Ju., Budaeva V.V., Sakovich G.V.* Poluchenie i svojstva gel'-plenki bakterial'noj celljulozy // *Himija v interesah ustojchivogo razvitija*. 2010. Т. 18, N 5. С. 587–592.
31. *Huang J.W. et al.* Urethral reconstruction with a 3D porous bacterial cellulose scaffold seeded with lingual keratinocytes in a rabbit model // *Biomedical Materials*. 2015. Vol. 10, N 5. P. 055005.
32. *Gunatillake P.A., Adhikari R.* Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering // *European Cells and Materials*. 2003. Vol. 5, N 1. P. 1–16.
33. *Boland E.D. et al.* Tailoring tissue engineering scaffolds using electrostatic processing techniques: a study of poly (glycolic acid) electrospinning // *Journal of Macromolecular Science, Part A*. 2001. Vol. 38, N 12. P. 1231–1243.
34. *Guo S.Z., Heuzey M.C., Theriault D.* Properties of polylactide inks for solvent-cast printing of three-dimensional freeform microstructures // *Langmuir*. 2014. Vol. 30, N 4. P. 1142–1150.
35. *La Carrubba V. et al.* PLLA/PLA scaffolds prepared via Thermally Induced Phase Separation (TIPS): tuning of properties and biodegradability // *International Journal of Material Forming*. 2008. Vol. 1, N 1. P. 619–622.
36. *Sabanegh Jr E.S., Downey J.R., Sago A.L.* Long-segment ureteral replacement with expanded polytetrafluoroethylene grafts // *Urology*. 1996. Vol. 48, N 2. P. 312–316.
37. *Розанова И.Б.* Биодеструкция имплантатов // *Биосовместимость / под ред. В.И. Севастьянова*. 1999. С. 212–242. *Rozanova I.B.* Biodestrukcija implantatov // *Biosovmestimost' / pod red. V.I. Sevast'janova*. 1999. С. 212–242.
38. *Chen F., Yoo J.J., Atala A.* Experimental and clinical experience using tissue regeneration for urethral reconstruction // *World journal of urology*. 2000. Vol. 18, N 1. P. 67–70.
39. *Olsen L. et al.* Urethral reconstruction with a new synthetic absorbable device: an experimental study // *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1992. Vol. 26, N 4. P. 323–326.

40. Italiano G. et al. Reconstructive surgery of the urethra: a pilot study in the rabbit on the use of hyaluronan benzyl ester (Hyaff-11) biodegradable grafts // Urological research. 1997. Vol. 25, N 2. P. 137–142.
41. Selim M. et al. Developing biodegradable scaffolds for tissue engineering of the urethra // B. J. U. international. 2011. Vol. 107, N 2. P. 296–302.
42. Нащекина Ю.А., Курдюкова К.Е., Зорин И.М. и др. Синтез сополимеров D,L-лактида-ε-капролактона и формирование на их основе пленок // Журнал прикладной химии. 2018. Т. 91, № 1. С. 123–130. Nashhekina Ju.A., Kurdjukova K.E., Zorin I.M. i dr. Sintez sopolimerov D,L-laktida-ε-kaprolaktona i formirovanie na ih osnove plenok // Zhurnal prikladnoj himii. 2018. T. 91, N 1. S. 123–130.
43. Kanatani I. et al. Fabrication of an optimal urethral graft using collagen-sponge tubes reinforced with copoly (L-lactide/ε-caprolactone) fabric // Tissue engineering. 2007. Vol. 13, N 12. P. 2933–2940.
44. Fu Q. et al. Urethral replacement using epidermal cell-seeded tubular acellular bladder collagen matrix // BJU international. 2007. Vol. 99, N 5. P. 1162–1165.
45. Mantovani F. et al. Reconstructive urethroplasty using porcine acellular matrix (SIS): evolution of the grafting technique and results of 10-year experience // Urologia Journal. 2011. Vol. 78, N 2. P. 92–97.
46. Palminteri E. et al. Long-term results of small intestinal submucosa graft in bulbar urethral reconstruction // Urology. 2012. Vol. 79, N 3. P. 695–701.
47. Feng C. et al. Reconstruction of three-dimensional neourethra using lingual keratinocytes and corporal smooth muscle cells seeded acellular corporal spongiosum // Tissue Engineering Part A. 2011. Vol. 17, N 23–24. P. 3011–3019.
48. Lin J. et al. Homologous dermal acellular matrix graft for urethral reconstruction in man (report of 16 cases) // Zhonghua yi xue za zhi. 2005. Vol. 85, N 15. P. 1057–1059.
49. Hu Y.F. et al. Reconstruction of rabbit urethra using urethral extracellular matrix // Zhonghua zheng xing wai ke za zhi=Zhonghua zhengxing waikexue zhazhi=Chinese journal of plastic surgery. 2009. Vol. 25, N 1. P. 54–57.
50. Parnigotto P.P. et al. Experimental defect in rabbit urethra repaired with acellular aortic matrix // Urological research. 2000. Vol. 28, N 1. P. 46–51.
51. Глыбочко П.В. и др. Заместительная уретропластика с использованием тканеинженерной конструкции на основе децеллюляризированной сосудистой матрицы и аутологичных клеток слизистой оболочки щеки: первый опыт // Урология. 2015. Т. 3. С. 4–10. Glybochko P.V. i dr. Zamestitel'naja uretroplastika s ispol'zovaniem tkaneinzhenernoj konstrukcii na osnove decelljuljarizirovannoj sosudistoj matricy i autologichnyh kletok slizistoj obolochki shheki: pervyj opyt // Urologija. 2015. T. 3. S. 4–10.
52. Heath C.A. Cells for tissue engineering // Trends in biotechnology. 2000. Vol. 18, N 1. P. 17–19.
53. Лызииков А.Н. и др. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы // Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 3 (45). С. 4–8. Lyzikov A.N. i dr. Stvolovye kletki v regenerativnoj medicene: dostizhenija i perspektivy // Problemy zdorov'ja i jekologii. 2015. N 3 (45). S. 4–8.
54. Da Silva Meirelles L., Chagastelles P.C., Nardi N.B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues // Journal of cell science. 2006. Vol. 119, N 11. P. 2204–2213.
55. Caplan A.I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine // Journal of cellular physiology. 2007. Vol. 213, N 2. P. 341–347.
56. Tuan R.S., Boland G., Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering // Arthritis Res Ther. 2003. Vol. 5, N 1. P. 32–45.
57. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Румянцев С.А. Технологии культивирования мезенхимальных стволовых клеток ex vivo для клинического использования // Онкогематология. 2009. № 3. С. 69–76. Shamanskaja T.V., Osipova E.Ju., Rumjancev S.A. Tehnologii kul'tivirovanija mezenhimal'nyh stvolovyh kletok ex vivo dlja klinicheskogo ispol'zovanija // Onkogematologija. 2009. N 3. S. 69–76.
58. Wu S. et al. Human urine-derived stem cells seeded in a modified 3D porous small intestinal submucosa scaffold for urethral tissue engineering // Biomaterials. 2011. Vol. 32, N 5. P. 1317–1326.
59. Bhargava S. et al. Tissue-engineered buccal mucosa urethroplasty — clinical outcomes // European Urology. 2008. Vol. 53, N 6. P. 1263–1271.
60. Mikami H. et al. Two-layer tissue engineered urethra using oral epithelial and muscle derived cells // The Journal of urology. 2012. Vol. 187, N 5. P. 1882–1889.
61. Mangera A., Patterson J.M., Chapple C.R. A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures // European urology. 2011. Vol. 59, N 5. P. 797–814.
62. Raya-Rivera A. et al. Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: an observational study // The lancet. 2011. Vol. 377, N 9772. P. 1175–1182.
63. Anwar H., Dave B., Seebode J.J. Replacement of partially resected canine urethra by polytetrafluoroethylene // Urology. 1984. Vol. 24, N 6. P. 583–586.
64. Hakky S.I. The use of fine double siliconised dacron in urethral replacement // BJU International. 1977. Vol. 49, N 2. P. 167–171.
65. Kropp B.P. et al. Rabbit urethral regeneration using small intestinal submucosa onlay grafts // Urology. 1998. Vol. 52, N 1. P. 138–142.
66. El Kassaby A.W., Abou Shwareb T., Atala A. Randomized comparative study between buccal mucosal and acellular bladder matrix grafts in complex anterior urethral strictures // The Journal of urology. 2008. Vol. 179, N 4. P. 1432–1436.
67. De Filippo R.E., Yoo J.J., Atala A. Urethral replacement using cell seeded tubularized collagen matrices // The Journal of urology. 2002. Vol. 168, N 4. P. 1789–1793.
68. Fu W.J. et al. Biodegradable urethral stents seeded with autologous urethral epithelial cells in the treatment of post-traumatic urethral stricture: a feasibility study in a rabbit model // BJU international. 2009. Vol. 104, N 2. P. 263–268.

Поступила в редакцию 24.06.2018 г.

### Сведения об авторах:

Горелова Анна Андреевна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; врач-уролог Клинической больницы Святителя Луки; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: gorelova\_a@yahoo.com;

*Муравьев Александр Николаевич* — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, руководитель направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: urolog5@gmail.com;

*Виноградова Татьяна Ивановна* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru;

*Горелов Андрей Игоревич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением урологии Городской Покровской больницы, профессор кафедры урологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: gorelov\_a\_i@mail.ru;

*Юдинцева Наталья Михайловна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: yudintceva@mail.ru;

*Орлова Надежда Валерьевна* — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: nadinbat@gmail.com;

*Нащекина Юлия Александровна* — кандидат биологических наук, научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: ulychka@mail.ru;

*Хотин Михаил Георгиевич* — кандидат биологических наук, научный сотрудник, заведующий лабораторией биомедицинских технологий и испытаний с опытным производством Института цитологии Российской академии наук; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: h\_mg@mail.ru;

*Лебедев Александр Анатольевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: dialog10.65@mail.ru;

*Пешков Никита Олегович* — врач-уролог группы компаний Медицинский центр «XXI век»; 194044, Санкт-Петербург, Б. Сампониевский пр., д. 45;

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: Piotr\_yablonskii@mail.ru.

 **Диаскинтест®**

 **Generium**  
фармацевтика



**ТЕСТ,  
КОТОРОМУ  
ДОВЕРЯЮТ**

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

[www.diasintest.ru](http://www.diasintest.ru)

**ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН**

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития (p<0,05).\*

**ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН**

Специфичность теста составляет 90–100% (p<0,05).\*

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

\* Статья «Химические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10  
тел./факс +7 (495) 988-47-94