

# Субтотальное замещение мочевого пузыря тканеинженерными конструкциями с использованием аллогенных мезенхимных клеток в эксперименте

Н.В. Орлова<sup>1</sup>, А.Н. Муравьев<sup>1,2</sup>, А.А. Горелова<sup>1,3</sup>, А.Н. Ремезова<sup>1</sup>,  
Т.И. Виноградова<sup>1</sup>, О.С. Маслак<sup>1</sup>, Е.О. Богданова<sup>1</sup>, Н.М. Юдинцева<sup>4</sup>,  
Ю.А. Нащечкина<sup>4</sup>, А.И. Горбунов<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский медико-социальный институт

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

<sup>4</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

## Subtotal replacement of the bladder with tissue-engineered structures using allogeneic mesenchymal cells in an experiment

N. Orlova<sup>1</sup>, A. Muraviov<sup>1,2</sup>, A. Gorelova<sup>1,3</sup>, A. Remezova<sup>1</sup>,  
T. Vinogradova<sup>1</sup>, O. Maslak<sup>1</sup>, E. Bogdanova<sup>1</sup>, N. Yudincheva<sup>4</sup>,  
Yu. Nashchekina<sup>4</sup>, A. Gorbunov<sup>1</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>2</sup>St. Petersburg Medico-Social Institute

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

<sup>4</sup>Institute of Cytology of the Russian Academy of sciences, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

В статье представлены результаты реконструкции мочевого пузыря вплоть до субтотального замещения с применением многокомпонентных тканеинженерных конструкций в эксперименте. **Цель:** экспериментальное субтотальное замещение мочевого пузыря с использованием тканеинженерной конструкции. **Материалы и методы исследования.** В качестве скаффолда использовалась разработанная в ранних экспериментах матрица из поли-L,L-лактида, укрепленная фиброином шелка и заселенная аллогенными мезенхимными стволовыми клетками. 6 интактным животным выполнена цистометрия наполнения с определением максимальной цистометрической и анестетической емкости мочевого пузыря. Максимальная цистометрическая емкость составила

11,2±0,97 мл, анестетическая емкость — 23,83±0,71 мл. 36 животным выполнена резекция различных объемов мочевого пузыря с последующей реконструкцией органа приготовленной тканеинженерной конструкцией соответствующего объема. Сформированы группы по 9 животных в зависимости от объема реконструкции: 5, 10, 15 и 20 мл. Период наблюдения составил 3 мес. **Результаты.** Через 4, 8, 12 нед после оперативного вмешательства по данным компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза с внутривезикулярным введением рентгенконтрастного вещества затеков контрастного вещества не наблюдается. Имплантированная конструкция в виде гиперинтенсивного сигнала лоцируется в области верхушки мочевого пузыря. Определяется сохранная

физиологическая емкость мочевого пузыря во всех группах исследования. У 2 животных, перенесших субтотальное замещение (20 мл объема) мочевого пузыря, через 12 нед цистометрия наполнения подтвердила корреляцию значений физиологической емкости сформированного резервуара с дооперационными показателями. Макроскопически зона анастомоза состоятельна во всех группах животных, к 12-й неделе наблюдения отмечается лизис тканеинженерной конструкции с сохранением небольших остаточных фрагментов. **Заключение.** Проведенный эксперимент показал возможность тканеинженерного замещения различных по объему дефектов стенки мочевого пузыря вплоть до субтотальной реконструкции. Дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику подобных реконструктивных технологий может помочь существенно улучшить результаты лечения множества урологических патологий, при которых реконструкция собственными тканями не представляется возможной.

**Ключевые слова:** мезенхимные клетки, тканевая инженерия, аллогенные стволовые клетки, малый мочевой пузырь, цистопластика, биodeградируемые полимеры

### Summary

The article presents the results of bladder reconstruction up to subtotal replacement using multicomponent tissue-engineered structures in an experiment. **Aim:** Experimental subtotal bladder replacement using a tissue-engineered construction. **Materials and methods:** The authors used a poly-L,L-lactide matrix as a scaffold; it was developed in early experiments, reinforced with silk fibroin and seeded with allogeneic mesenchymal stem cells. A filling cystometry was performed in 6 intact animals to determine the maximum cystometric and anes-

thetic capacity of the bladder. The maximum cystometric capacity was  $11.2 \pm 0.97$  ml, the anesthetic capacity was  $23.83 \pm 0.71$  ml. 36 animals underwent resection of various volumes of the bladder, followed by reconstruction of the organ using a prepared tissue-engineered construct of the appropriate volume. Groups of 9 animals were formed, depending on the volume of reconstruction: 5 ml, 10 ml, 15 ml and 20 ml. The observation period was 3 months. **Results:** 4, 8, and 12 weeks after surgery, according to computed tomography of the abdominal and pelvic organs with intravesical injection of X-ray contrast agent, no leaks of contrast agent were observed. The implanted structure in the form of a hyperintense signal is located in the area of the apex of the bladder. The preserved physiological capacity of the bladder was determined in all study groups. In 2 animals that underwent subtotal replacement (20 ml volume) of the bladder after 12 weeks, filling cystometry confirmed the correlation of the physiological capacity of the formed reservoir with preoperative parameters. Macroscopically, the anastomosis zone is consistent in all groups of animals; by the 12<sup>th</sup> week of observation, lysis of the tissue-engineered structure is noted with the preservation of small residual fragments. **Conclusion:** The experimental application of the developed tissue-engineering multicomponent scaffold proved to be effective for replacing various bladder wall defects up to subtotal reconstruction. Further study of technologies for the use of tissue-engineered allogeneic constructs can significantly improve the results of treatment of urological pathologies, in which it is not possible to obtain autologous material.

**Keywords:** mesenchymal cells, tissue engineering, allogeneic stem cells, small bladder, cystoplasty, biodegradable polymers

### Введение

Сегодня мезенхимные стволовые клетки (МСК) представляют большой интерес для исследователей в области регенеративной медицины, поскольку они мультипотентны и способны дифференцироваться в различные типы клеток. Способность этих клеток к адипогенной, остеогенной и хондрогенной дифференцировке подтверждена в ряде исследований [1–3]. Эксперименты *in vitro* доказали способность МСК дифференцироваться в клетки, обладающие свойствами уротелиальных, эндотелиальных и гладкомышечных клеток [4].

Мезенхимные стволовые клетки оказывают регуляторное воздействие на иммунную систему за счет

выраженных иммуносупрессивных свойств, антипролиферативных и противовоспалительных эффектов. Механизмы подобных воздействий различны, в частности, МСК обладают свойством ингибировать пролиферацию и функциональный потенциал основных популяций иммунных клеток, включая Т-клетки, В-клетки и НК-клетки. Также МСК могут индуцировать регуляторные Т-клетки и модулировать активность дендритных клеток как *in vivo*, так и *in vitro* [5].

Благотворное воздействие МСК опосредовано, прежде всего, не их дифференцировкой в клетки-мишени, а сложными паракринными механизмами взаимодействия с клетками реципиента [6]. Секретом МСК содержит широкий спектр биоактивных макромолекул, выполняющих как регуляторную функцию,

так и служащих для репарации поврежденной ткани [7]. МСК продуцируют множество цитокинов, факторов роста и сигнальных молекул, которые обладают способностью подавлять воспалительную реакцию и стимулировать неоангиогенез. Однако полного понимания биологических эффектов секрета МСК на сегодняшний день не достигнуто [8, 9].

Многие исследователи изучают использование мезенхимных стволовых клеток в качестве дополнения к стандартной терапии заболеваний почек. По некоторым данным, МСК костного мозга могут дифференцироваться в несколько клеточных линий, включая эндотелиальные клетки клубочка, способствуя ангиогенезу в зонах значительного повреждения почечной паренхимы, что приводит к ее регенерации [10]. Эти ренопротективные влияния системно вводимых МСК были изучены на различных моделях повреждения почек у животных [11, 12].

Научный коллектив ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии на модели туберкулеза почек у кроликов изучил распределение меченых МСК в различных тканях и органах. В течение 48 ч после инъекции меченые наночастицы определялись в легких, печени, селезенке, лимфатических узлах паратрахеальной группы с последующим уменьшением их концентрации к 7-м суткам. В то же время в почках, пораженных туберкулезом, концентрация МСК не уменьшалась в течение всего периода наблюдения. Таким образом, было получено понимание движения МСК *in vivo* после заражения туберкулезом [13].

В последнее время МСК используются в составе тканеинженерных конструкций (ТИК) для формирования различных урологических структур, включая мочевой пузырь. В том числе в ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии имеется положительный опыт применения их при экспериментальной пластике мочевого пузыря и уретры [14–17].

## Цель

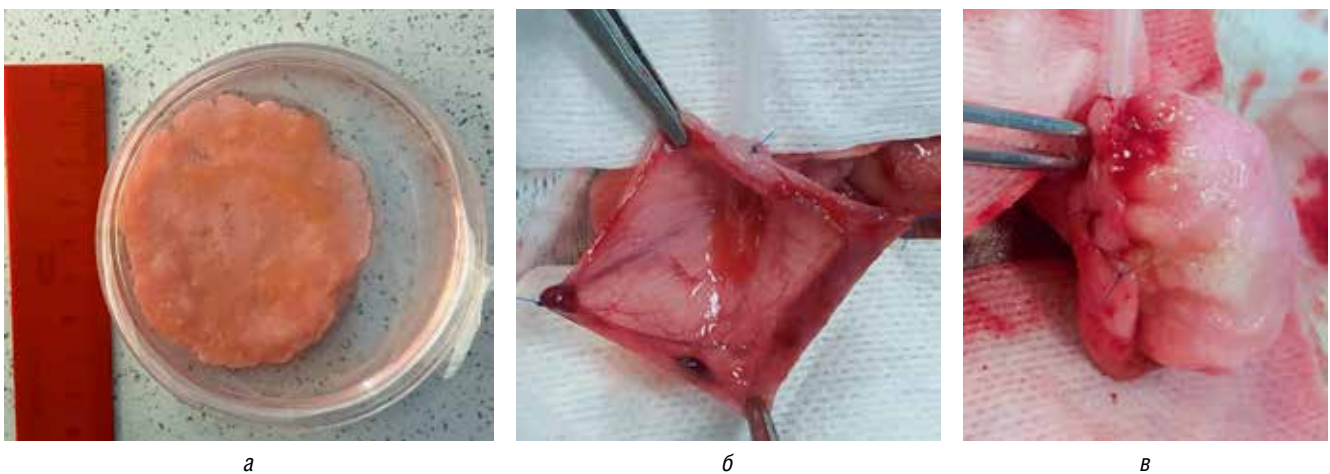
Целью исследования является экспериментальное субтотальное замещение мочевого пузыря с использованием тканеинженерной конструкции.

## Материалы и методы исследования

Первый этап проведен с привлечением инфраструктуры ФГБУН Институт цитологии РАН (ИНЦ РАН). Созданы скаффолды, по стандартной методике выделены и культивированы мезенхимные клетки красного костного мозга кролика. Для последующей визуализации клеток в цитоплазму МСК введены суперпарамагнитные наночастицы оксида железа ( $Fe_3O_4$ , SPION).

На основании предыдущих экспериментов была разработана композитная матрица из поли-L,L-лактида и фиброина шелка, которая признана оптимальной для поставленных целей [16]. Всего приготовлено 36 ТИК для замещения объема мочевого пузыря на 5, 10, 15 и 20 мл, по 9 скаффолдов каждого объема.

До оперативного вмешательства 6 интактным кроликам-самцам породы шиншилла выполнена цистометрия наполнения с использованием 0,9% раствора натрия хлорида комнатной температуры. Инфузия выполнялась через уретральный уродинамический катетер Ch6 со скоростью 3 мл/мин с синхронной регистрацией абдоминального давления через ректальный датчик. Максимальная цистометрическая емкость составила  $11,2 \pm 0,97$  мл. При таком наполнении зафиксировано сокращение детрузора с выделением мочи по уретре мимо катетера. Внутрипузырное давление на момент начала мочеиспускания составило  $26,03 \pm 3,2$  см вод.ст. У этих же 6 животных оценена анестетическая емкость мочевого пузыря путем инфузии через уретральный катетер Ch8 под давлением 20 см вод.ст. после седации. Прекращение тока раствора зафиксировано на объеме  $23,83 \pm 0,71$  мл.



**Рис. 1.** Этапы реконструкции мочевого пузыря кролика: а — имплантируемая тканеинженерная конструкция; б — вид мочевого пузыря после резекции; в — вид после реконструкции

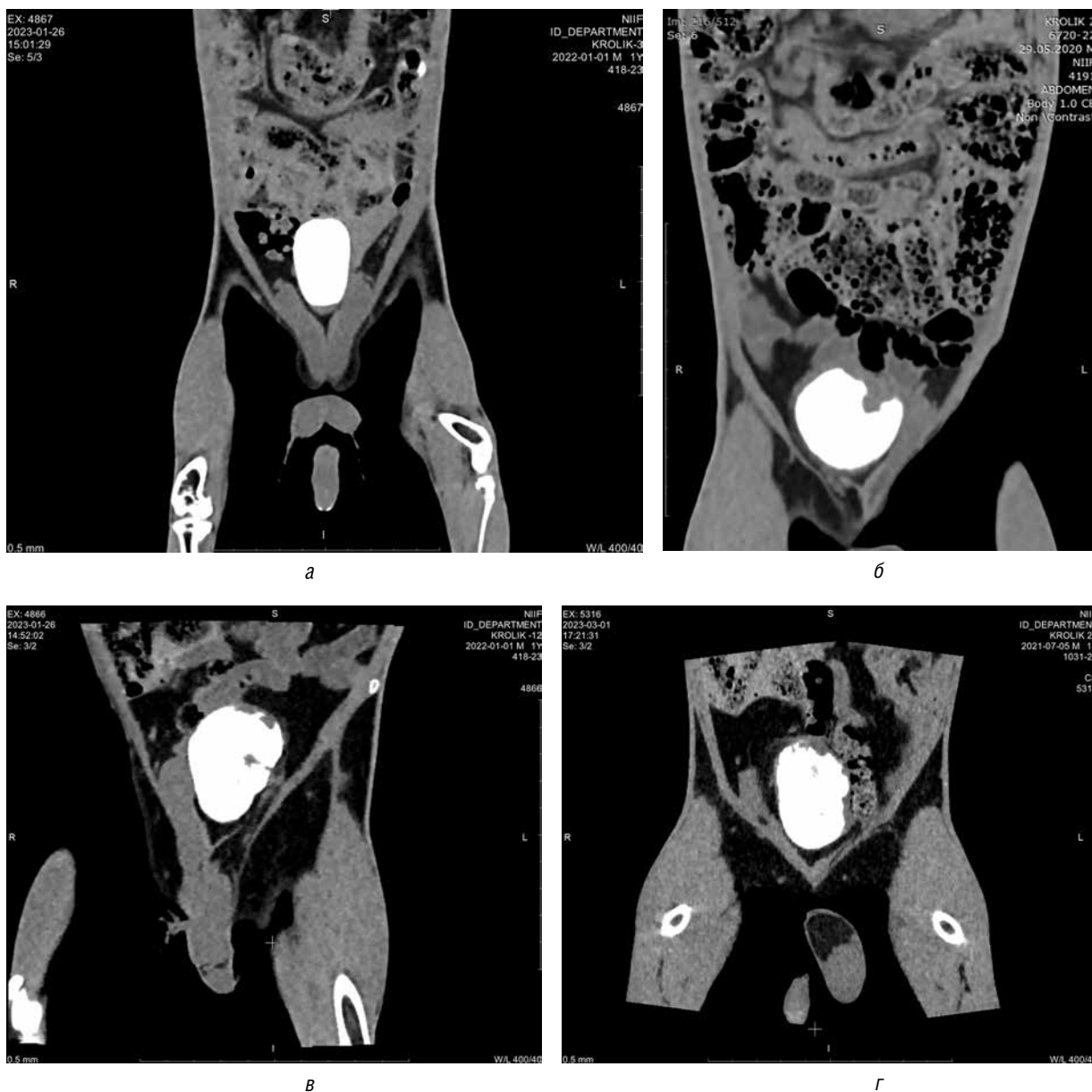
36 кроликам резецированы различные объемы мочевого пузыря вплоть до субтотальной резекции с замещением его тканженерным резервуаром объемом 5 мл (n=9), 10 мл (n=9), 15 мл (n=9) и 20 мл (n=9) (рис. 1).

Исследования проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными и Правилами лабораторной практики (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»).

## Результаты и их обсуждение

За период наблюдения до 12 нед лабораторные показатели в анализах крови и мочи находились в пределах референтных значений, также отмечался стабильный прирост массы тела животных.

Через 4, 8, 12 нед после оперативного вмешательства по данным компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза с внутривезикулярным введением рентгенконтрастного вещества затеков контрастного вещества не наблюдается. Имплантированная конструкция в виде гиперинтенсивного сигнала лоцируется в области верхушки мочевого пузыря.



**Рис. 2.** МСКТ органов брюшной полости и малого таза кроликов с внутривезикулярным введением рентгенконтрастного вещества: а — интактное животное; б — 4 нед после вмешательства (5 мл); в — 8 нед после вмешательства (10 мл); г — 12 нед после вмешательства (20 мл)

Определяется сохранная физиологическая емкость мочевого пузыря во всех группах исследования (рис. 2).

У 2 животных, перенесших субтотальное замещение (20 мл объема) мочевого пузыря, через 12 нед цистометрия наполнения подтвердила корреляцию значений физиологической емкости сформирован-

ного резервуара с дооперационными показателями (рис. 3).

Макроскопически зона анастомоза состоятельна во всех группах животных, к 12-й неделе наблюдения отмечается лизис тканеинженерной конструкции с сохранением небольших остаточных фрагментов (рис. 4).

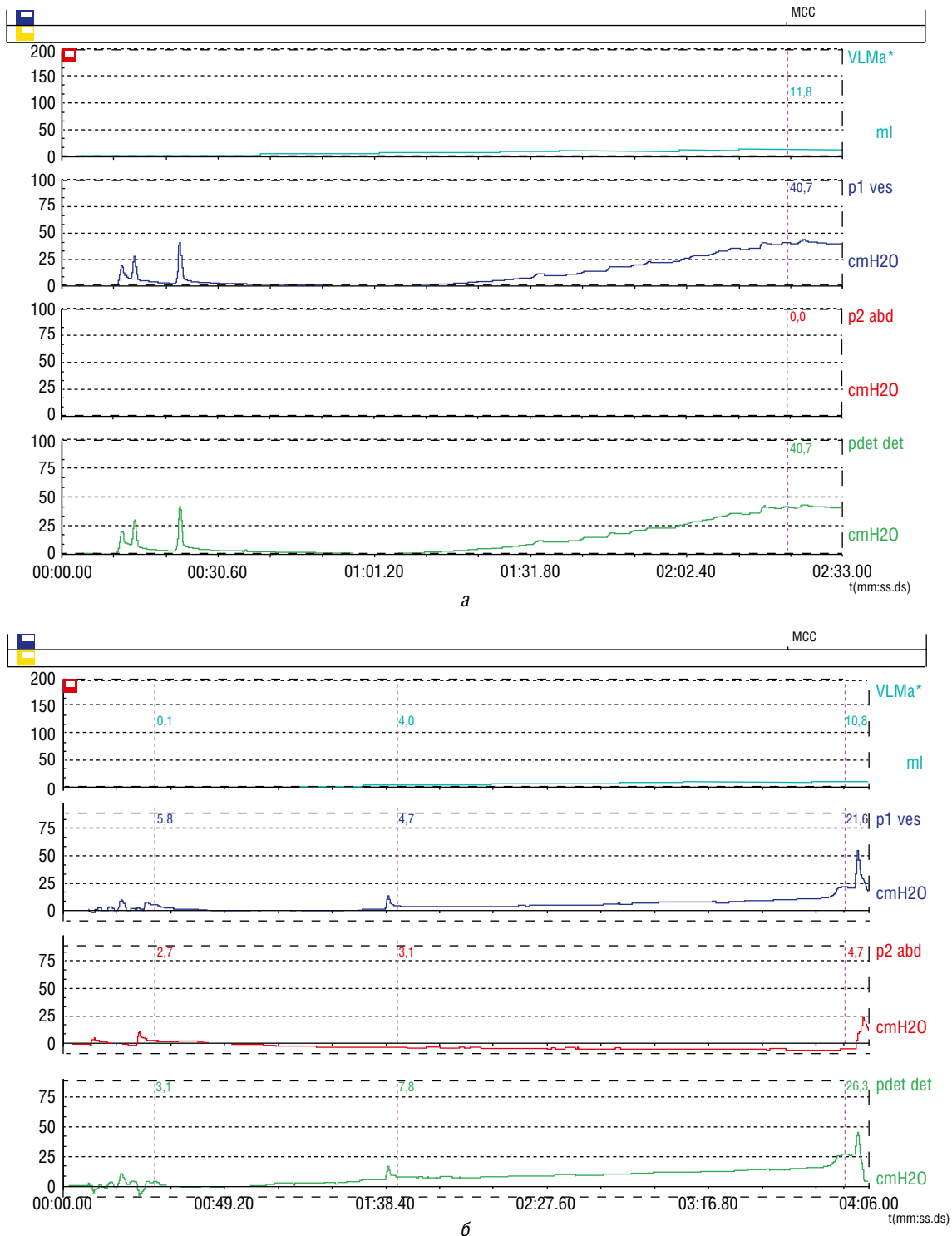


Рис. 3. Данные цистометрии наполнения: а — интактный кролик; б — животное через 12 нед после операции

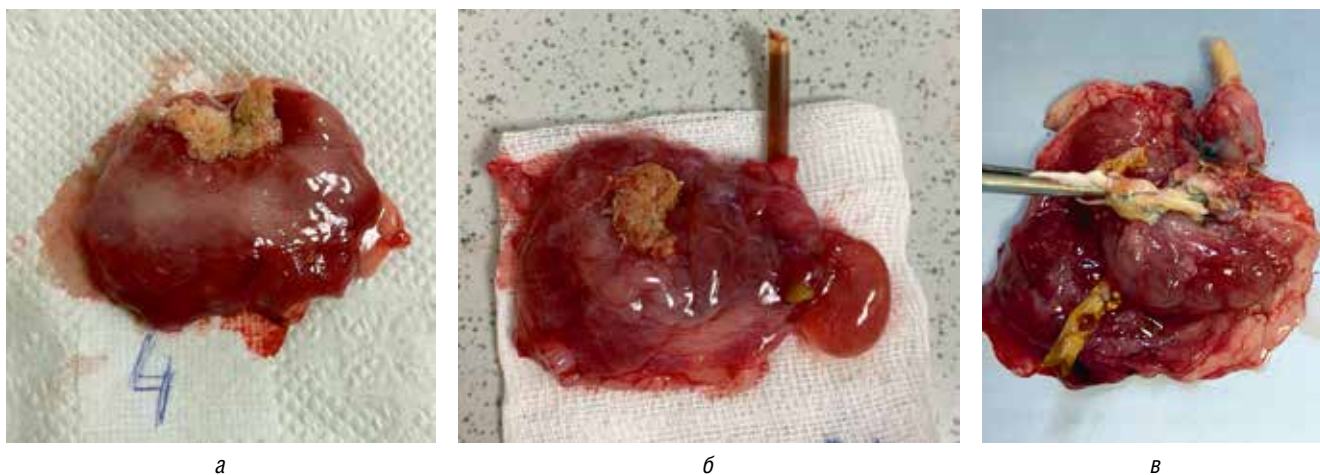


Рис. 4. Макроскопическая картина. Вид мочевого пузыря в конце периода наблюдения: а — 4 нед; б — 8 нед; в — 12 нед

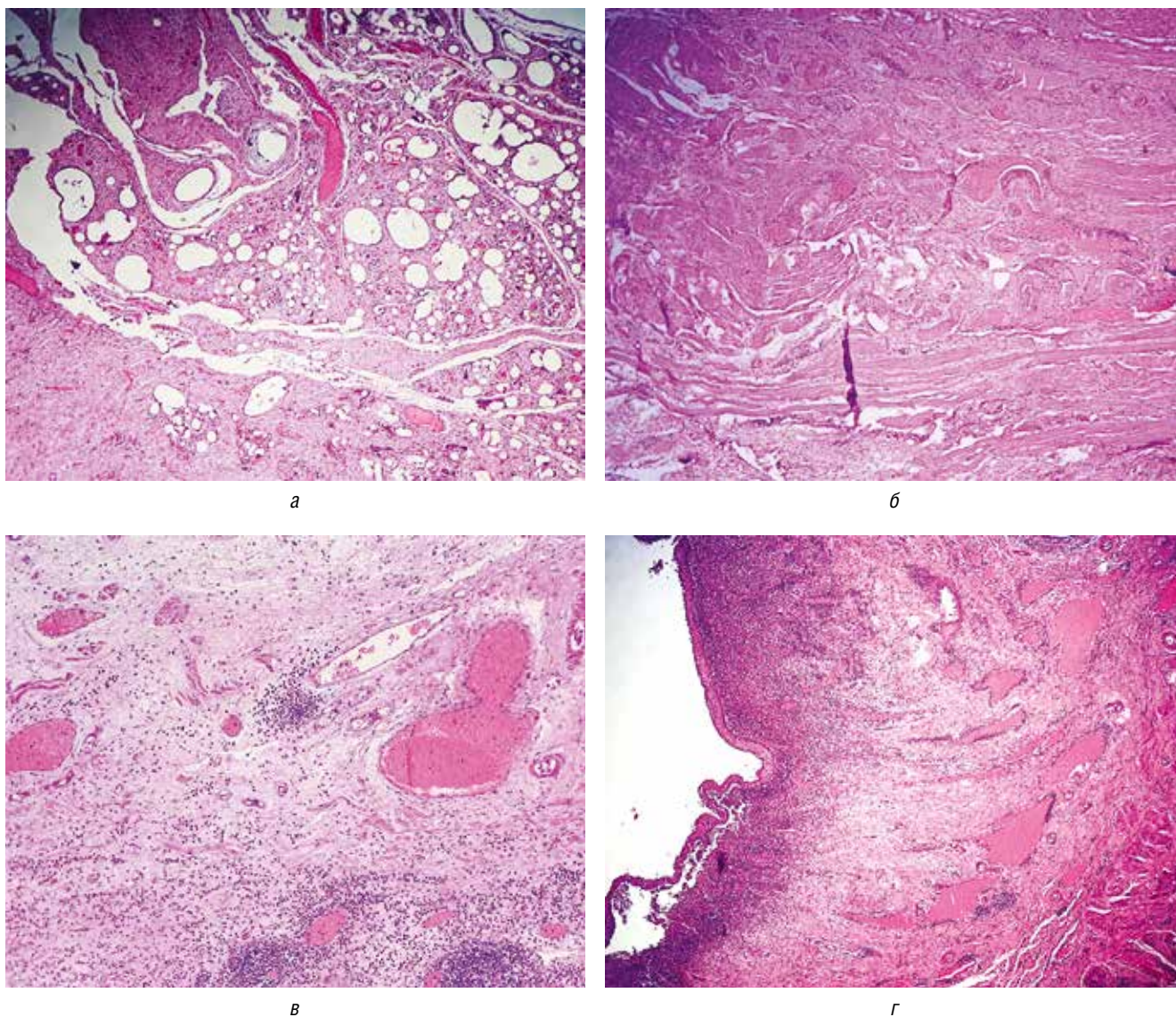


Рис. 5. Результаты гистологического исследования (а-г). Участки стенки резервуара через 3 мес после замещения половины мочевого пузыря (10 мл), окраска гематоксилин-эозином,  $\times 40$

Гистологически через 3 мес после замещения половины мочевого пузыря (10 мл) видны остатки шовного материала и тканеинженерной матрицы в ткани (рис. 5). Вокруг определяется умеренная воспалительная инфильтрация. Тканеинженерная конструкция прорастает стромальной тканью с новообразованными сосудами, происходит активация фибробластов, миофибробластов, эндотелия, что сопровождается воспалительным инфильтратом. Присутствует грануляционная ткань разной степени зрелости. Воспалительный инфильтрат представлен плазмочитами, эозинофилами, гранулоцитами. На границе с нативной тканью мочевого пузыря субэпителиально отек, воспалительная инфильтрация. В срезах около зоны анастомоза определяются пучки дезорганизованных мышечных волокон, пучки миофибробластов.

Данный опыт показал возможность субтотального замещения мочевого пузыря кролика тканеинженерным резервуаром, сохранив при этом анатомическую и функциональную целостность органа. У оперированных животных наблюдается сохранение функциональной емкости мочевого пузыря, сравнимое с таковой у интактных кроликов. Лучевые методы обследования показали анатомическую целостность сформированного тканеинженерного резервуара. Кроме того, в течение 12 нед после оперативного вмешательства не отмечено значимой

воспалительной реакции и признаков отторжения имплантата. Однако макроскопическое исследование показало, что данного срока наблюдения недостаточно для полного лизиса ТИК, что требует проведения дальнейших исследований и оценки более долгосрочных результатов.

## Заключение

Проведенный эксперимент показал возможность тканеинженерного замещения различных по объему дефектов стенки мочевого пузыря вплоть до субтотальной реконструкции. Дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику подобных реконструктивных технологий может помочь существенно улучшить результаты лечения множества урологических патологий, при которых реконструкция собственными тканями не представляется возможной.

Исследование по тканеинженерной аугментации мочевого пузыря, вплоть до тотального его замещения выполняется на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20167, <https://rscf.ru/project/22-25-20167/> и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответствии с соглашением от 14 апреля 2022 г. № 20/2022).

## Список литературы

1. Campagnoli C., Roberts I.A., Kumar S., Bennett P.R., Bellantuono I., Fisk N.M. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2001; 98 (8): 2396–2402. doi: 10.1182/blood.V98.8.2396.
2. Gotherstrom C., Ringdén O., Westgren M., Tammik C., Le Blanc K. Immunomodulatory effects of human foetal liver-derived mesenchymal stem cells. *Bone marrow transplantation* 2003; 32 (3): 265–272. doi: 10.1038/sj.bmt.1704111.
3. Guillot P.V., Gotherstrom C., Chan J., Kurata H., Fisk N.M. Human first-trimester fetal MSC express pluripotency markers and grow faster and have longer telomeres than adult MSC. *Stem cells* 2007; 25 (3): 646–654. doi: 10.1634/stemcells.2006-0208.
4. 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; 119 (11): 2204–2213. doi: 10.1242/jcs.02932.
5. Joshi L., Chelluri L.K., Gaddam S. Mesenchymal stromal cell therapy in MDR/XDR tuberculosis: a concise review. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis* 2015; 63 (6): 427–433. doi: 10.1007/s00005-015-0347-9.
6. Caplan A.I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *Journal of cellular physiology* 2007; 213 (2): 341–347. doi: 10.1002/jcp.21200.
7. Da Silva Meirelles L., Fontes A.M., Covas D.T., Caplan A.I. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine & growth factor reviews* 2009; 20 (5–6): 419–427. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002.
8. Morigi M., Rota C., Montemurro T., Montelatici E., Cicero V.L., Imberti B., Abbate M., Zoja C., Cassis P., Longaretti L., Rebulli P., Introna M., Capelli C., Benigni A., Remuzzi G., Lazzari L. Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. *Stem cells* 2010; 28 (3): 513–522. doi: 10.1002/stem.293.
9. Togel F., Hu Z., Weiss K., Isaac J., Lange C., Westenfelder C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2005; 289 (1): 31–42. doi: 10.1152/ajprenal.00007.2005.
10. Ikarashi K., Li B., Suwa M., Kawamura K., Morioka T., Yao J., Khan F., Uchiyama M., Oite T. Bone marrow cells contribute to regeneration of damaged glomerular endothelial cells. *Kidney international* 2005; 67 (5): 1925–1933. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00291.x.
11. Humphreys B.D., Bonventre J.V. Mesenchymal stem cells in acute kidney injury. *Annu. Rev. Med.* 2008; (59): 311–325. doi: 10.1146/annurev.med.59.061506.154239.
12. Lin F. Renal repair: role of bone marrow stem cells. *Pediatric Nephrology* 2008; 23 (6): 851–861. doi: 10.1007/s00467-007-0634-8.

13. Muraviov A.N., Vinogradova T.I., Remezova A.N., Ariel B.M., Gorelova A.A., Orlova N.V., Yuditnceva N.M., Esmeldiaeva D.S., Dyakova M.E., Dogonadze M.Z., Zabolotnyh N.V., Garapach I.A., Maslak O.S., Kirillov Y.A., Timofeev S. E., Krylova Y.S., Yablonskiy P.K. The use of mesenchymal stem cells in the complex treatment of kidney tuberculosis (experimental study). *Biomedicines* 2022; 10: 3062. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123062>.
14. Горелова А.А., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Горелов А.И., Юдинцева Н.М., Орлова Н.В., Нащеккина Ю.А., Хотин М.Г., Лебедев А.А., Пешков Н.О., Яблонский П.К. Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры. *Медицинский альянс* 2018; (3): 75–82. [Gorelova A., Muraviov A., Vinogradova T., Gorelov A., Yuditnceva N., Orlova N., Nashchekina Y., Khotin M., Lebedev A., Peshkov N., Yablonskiy P. Tissue engineering technologies in the reconstruction of the urethra. *Medicinskij al'yans* 2018; (3): 75–82 (In Russ.)].
15. Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Блюм Н.М., Семенова Н.Ю., Юдинцева Н.М., Нащеккина Ю.А., Блинова М.И., Шевицов М.А., Витовская М.Л., Заболотных Н.В., Шейхов М.Г. Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения. *Медицинский альянс* 2016; (1): 49–51. [Orlova N.V., Murav'ev A.N., Vinogradova T.I., Blyum N.M., Semenova N.Yu., Yuditnceva N.M., Nashchekina Yu.A., Blinova M.I., Shevtsov M.A., Vitovskaya M.L., Zabolotnykh N.V., Sheikhov M.G. Experimental reconstruction of the rabbit bladder using allogeneic cells of various tissue origin. *Medicinskij al'yans* 2016; (1): 49–51 (In Russ.)].
16. Yuditnceva N.M., Nashchekina Y.A., Blinova M.I., Orlova N.V., Muraviov A.N., Vinogradova T.I., Sheykhov M.G., Shapkova E.Y., Emeljannikov D.V., Yablonskiy P.K., Samusenko I.A., Mikhrina A.L., Pakhomov A.V., Shevtsov M.A. 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; 11: 4521. doi: 10.2147/IJN.S111656.
17. Yuditnceva N.M., Nashchekina Y.A., Mikhailova N.A., Vinogradova T.I., Yablonskiy P.K., Gorelova A.A., Muraviov A.N., Gorelov A.I., Samusenko I.A., Nikolaev B.P., Yakovleva L.Y., Shevtsov M.A. Urethroplasty with a bilayered poly-D, L-lactide-co-ε-caprolactone scaffold seeded with allogenic mesenchymal stem cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2020; 108 (3): 1010–1021; doi: 10.1002/jbm.b.34453.

Поступила в редакцию: 13.10.2023 г.

### Сведения об авторах:

*Орлова Надежда Валерьевна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nadinbat@gmail.com; ORCID 0000-0002-6572-5956;

*Муравьев Александр Николаевич* — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; доцент кафедры хирургических болезней № 1 Санкт-Петербургского медико-социального института; 195272, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72 лит. А; e-mail: urolog5@gmail.com; ORCID 0000-0002-6974-5305;

*Горелова Анна Андреевна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории урогенитальной патологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ассистент, выполняющий лечебную работу, кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: gorelova\_a@yahoo.com; ORCID 0000-0002-7010-7562;

*Ремезова Анна Николаевна* — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8145-4159;

*Виноградова Татьяна Ивановна* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории экспериментальной медицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-5234-349X;

*Маслак Ольга Сергеевна* — врач-рентгенолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID /0000-0002-9202-8064;

*Богданова Евдокия Олеговна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории морфологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com; ORCID 0000-0003-1969-1959;

*Юдинцева Наталия Михайловна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: yuditnceva@mail.ru; ORCID 0000-0002-7357-1571;

*Нащеккина Юлия Александровна* — кандидат биологических наук, научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: ulychka@mail.ru; ORCID 0000-0002-4371-7445;



Горбунов Александр Игоревич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории урогенитальной патологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: gorbunow.alexander2010@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0656-4187;  
 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; проректор по медицинской деятельности, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.


**Диаскинтест®**

**Generium**  
Pharmaceuticals


## ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.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 «Клиническое использование нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2008. №2. С. 1–8.

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

На фото изображены люди