



## ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ УРЕТРОПЛАСТИКА ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© А.А. Горелова<sup>1,2</sup>, А.Н. Муравьев<sup>1,3</sup>, Т.И. Виноградова<sup>1</sup>, А.И. Горелов<sup>2,4</sup>, Н.М. Юдинцева<sup>5</sup>, Ю.А. Нащекина<sup>5</sup>, И.А. Самусенко<sup>6</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург;

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург;

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург

Для цитирования: Горелова А.А., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., и др. Заместительная уретропластика тканеинженерными конструкциями в эксперименте // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 201–208. <https://doi.org/10.17816/uroved46031>

Поступила: 03.07.2020

Одобрена: 21.08.2020

Принята к печати: 23.09.2020

**Актуальность.** Для исключения сложностей, возникающих в ходе традиционных оперативных вмешательств в объеме заместительной уретропластики, в последние годы разрабатываются альтернативные материалы с использованием тканевой инженерии. Данное исследование посвящено разработке новых тканеинженерных конструкций для пластики уретры с использованием клеток различного тканевого происхождения и биополимеров, что является актуальной проблемой современной медицины.

**Цель.** Экспериментальное обоснование возможности применения тканеинженерных конструкций для замещения дефектов уретры.

**Материалы и методы.** Исследование двухэтапное, экспериментальное, контролируемое. Посвящено разработке тканеинженерных конструкций (ТИК) на основе биополимеров, заселенных мезенхимальными стволовыми клетками или клетками буккального эпителия. Приготовленные ТИК имплантировали в уретру кролика на модели ее острой травмы. Проведено сравнение результатов применения ТИК с золотым стандартом — буккальной пластикой.

**Результаты.** При уретрографии получены схожие результаты у всех групп животных, независимо от типа имплантированного материала. Нарушений проходимости уретры выявлено не было, а при конфокальной микроскопии криосрезов уретры обнаружено присутствие в слизистом слое меченных наночастицами мезенхимальных стволовых клеток / клеток буккального эпителия с признаками их дифференцировки в уротелиальном направлении.

**Заключение.** Показана возможность использования для заместительной уретропластики в экспериментальных условиях тканеинженерных конструкций на основе биополимеров, содержащих аутологичные мезенхимальные стволовые клетки или клетки буккального эпителия. Разработанные ТИК можно использовать в качестве альтернативы буккальной уретропластике в эксперименте.

**Ключевые слова:** уретра; тканеинженерные конструкции; клетки буккального эпителия; тканевая инженерия; уретропластика.

## SUBSTITUTIONAL URETHROPLASTY WITH TISSUE-ENGINEERED STRUCTURES IN AN EXPERIMENT

© A.A. Gorelova<sup>1,2</sup>, A.N. Murav'ev<sup>1,3</sup>, T.I. Vinogradova<sup>1</sup>, A.I. Gorelov<sup>2,4</sup>, N.M. Yudinseva<sup>5</sup>, Yu.A. Nashchekina<sup>5</sup>, I.A. Samusenko<sup>6</sup>, P.K. Yablonsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> St. Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Pokrovskaya Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorelova AA, Murav'ev AN, Vinogradova TI, et al. Substitutional urethroplasty with tissue-engineered structures in an experiment. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(3):201-208. <https://doi.org/10.17816/uroved46031>

Received: 03.07.2020

Revised: 21.08.2020

Accepted: 23.09.2020

**Introduction.** In order to exclude the difficulties arising in the course of traditional surgical interventions in the scope of substitutional urethroplasty, in recent years, alternative materials have been developed using tissue engineering. This study is devoted to the development of new tissue-engineered constructions for urethroplasty using cells of different tissue origins and biopolymers, which is an urgent problem of modern medicine.

**Aim.** Experimental provision of a rationale for the possibility of using tissue-engineered constructions to replace urethral defects.

**Methods and materials.** Two-staged, experimental, controlled study. Dedicated to the development of tissue-engineered constructions (TEC) based on biopolymers seeded with mesenchymal stem cells or buccal epithelial cells. The prepared TECs were implanted into the rabbit's urethra wall in a acute trauma model. Comparison of the results of the TECs usage with the "gold standard" – buccal urethraplasty was carried out.

**Results.** Urethrography showed similar results in all groups of animals, regardless the type of implanted material. No urethral patency was found, and confocal microscopy of urethral cryosections revealed the presence of nanoparticle-labeled mesenchymal stem cells / buccal epithelium cells with signs of their differentiation in the urothelial direction in the mucous layer.

**Conclusion.** The possibility of using tissue-engineered constructions based on biopolymers containing autologous mesenchymal stem cells or buccal epithelium cells for experimental substitutional urethroplasty was shown. The developed TECs can be used as an alternative to buccal urethroplasty in an experiment.

**Keywords:** urethra; tissue engineered construct; buccal epithelial cells; tissue engineering; urethroplasty.

## ВВЕДЕНИЕ

Основным методом лечения патологий мочеиспускательного канала является хирургический, в том числе в ряде случаев требующий нестандартных подходов в планировании и технике выполнения операции [1, 2]. Существует множество вариантов заместительных и аугментационных уретропластик, выбор которых зависит от локализации патологического процесса, этиологии и протяженности поражения. В качестве имплантируемого материала используют собственные ткани: кожные лоскуты из крайней плоти, кожи полового члена, мошонки, промежности, лоскуты влагалищной оболочки яичка, трансплантаты из слизистой щеки, слизистой мочевого пузыря [3].

Помимо традиционных лоскутов и трансплантатов для заместительной уретропластики в настоящее время разрабатываются альтернативные материалы с использованием тканевой инженерии, целью которых является исключение возникающих в ходе традиционных оперативных вмешательств сложностей, связанных с недостаточной длиной графта, а также с осложнениями в донорской зоне и увеличением длительности вмешательства [4].

Собственный опыт применения для замещения дефектов мочевого пузыря тканеинженерных конструкций, содержащих мезенхимальные стволовые клетки (МСК), показывает способность МСК к формированию структур, сходных с уротелием [5, 6], что позволяет расширить область их применения.

Наше исследование посвящено разработке новых тканеинженерных конструкций для пластики уретры с использованием клеток различного тканевого происхождения и биополимеров, что является актуальной проблемой современной медицины.

*Цель работы* — экспериментальное обоснование возможности применения тканеинженерных конструкций для замещения дефектов уретры.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование двухэтапное, экспериментальное, контролируемое. На первом этапе *in vivo* в исследовании было включено 10 половозрелых нелинейных белых крыс-самцов массой тела  $393,7 \pm 29,97$  г (350–444 г) в рамках изучения биодegradации скаффолдов.

На втором этапе созданные тканеинженерные конструкции (ТИК) имплантировали на модели острой травмы уретры экспериментальным животным (кроликам). В данный этап исследования включены 31 половозрелый кролик-самец породы шиншилла массой тела  $3919,1 \pm 378,01$  г (3366–5145 г).

Животные содержались в стандартных условиях согласно действующим нормативным документам и вошли в исследование после двухнедельного карантина, при отсутствии внешних признаков патологии, изменений в общеповеденческих реакциях.

Приготовлено два типа скаффолдов. Для засева МСК использовали пористую матрицу, состоящую из поли-(D, L)-лактида (ПЛ) и поликапролактона (ПК) (рис. 1, *a*).

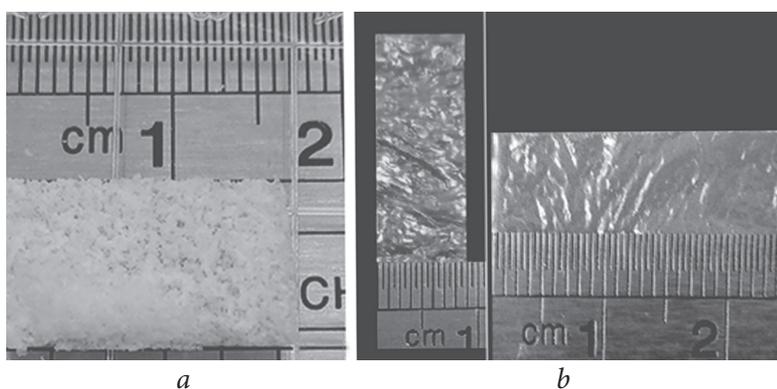
Пористый слой двухслойной матрицы, состоящий из поли-(D, L)-лактида, создает благоприятные условия для последующего культивирования МСК.

Для уретропластики с использованием клеток буккального эпителия (КБЭ) изготовлен двухслойный скаффолд на основе полигидроксизэфиров (рис. 1, *b*). Внутренний слой, который контактирует с мочой, сформировали из поли-L-лактид-капролактона (ПЛК) (70/30) ( $h = 3,8$  дл/г, Purac). Сплошная и непроницаемая для жидкости структура обеспечивает барьерную функцию (от мочи) и механическую прочность всей конструкции. Второй слой, на который заседали клетки буккального эпителия, приготовлен на основе поли-L-лактид-гликолида (ПЛГ) (85/15) ( $h = 3,13$  дл/г, Purac), который наиболее благоприятен для культивирования КБЭ. Стерилизацию скаффолдов выполняли методом озонирования.

Изучение биодegradации скаффолдов произведено на 10 нелинейных белых крысах-самцах. Подкожно крысам были имплантированы скаффолды ПЛ + ПК и ПЛК-ПЛГ.

### Протокол хирургического вмешательства

Под общей анестезией с использованием препаратов тилетамина гидрохлорид / золазепам гидрохлорид (Zoletil, Virbac SA, Франция) в дозе 25 мг/кг массы тела внутримышечно и ксилазина гидрохлорид (Bioveta, Чехия) в виде 2 % раствора в объеме 1,0–1,5 мл внутримышечно в области спины с обеих сторон от позвоночной линии выполнены 10 поперечных разрезов (по 5 с каждой стороны) протяженностью 1,0 см каждый (рис. 2). Первая пара разрезов была для контроля, во вторую и третью пары разрезов подкожно были имплантированы скаффолды ПЛ + ПК, а в четвертую и пятую — скаффолды ПЛК-ПЛГ. Затем раны были ушиты, выполнена обработка послеоперационных ран раствором антисептика, асептическая повязка.



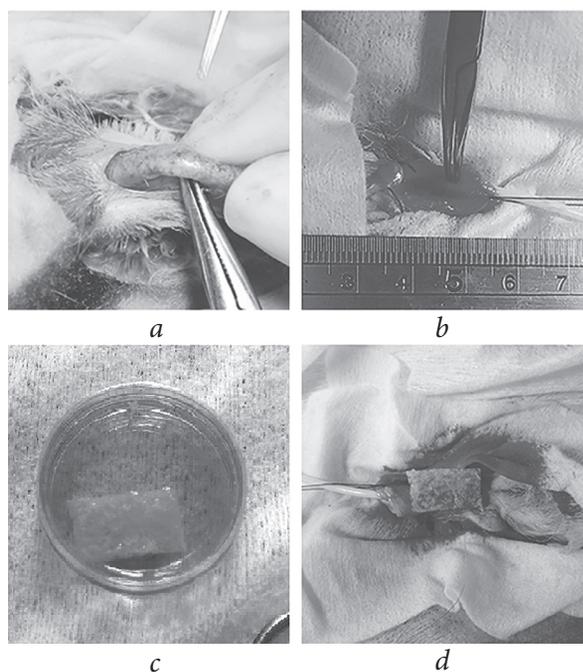
**Рис. 1.** Образцы приготовленных скаффолдов: *a* — пористый двухслойный из ПЛ + ПК; *b* — плоский двухслойный из ПЛГ + ПЛК

**Fig. 1.** Samples of prepared scaffolds: *a* — porous two-layer scaffold based on PL + PC; *b* — flat two-layer scaffold based on PLG + PLC



**Рис. 2.** Подкожная имплантация скаффолдов в область спины крысы

**Fig. 2.** Subcutaneous implantation of scaffolds in the rat back



**Рис. 3.** Уретропластика с имплантацией тканеинженерной конструкции, состоящей из ПЛ + ПК с мезенхимальными стволовыми клетками: *a* — уретра выделена дорсо-латерально; *b* — вскрыт просвет уретры; *c* — тканеинженерная конструкция с мезенхимальными стволовыми клетками; *d* — сопоставление тканеинженерной конструкции и краев дефекта уретры

**Fig. 3.** Urethroplasty with implantation of the TEC, based on PL + PC with MSCs: *a* — the urethra is exposed dorso-laterally; *b* — the lumen of the urethra is opened; *c* — TEC with MSC; *d* — comparison of the TEC and the edges of the urethral defect

Крысы выводились из эксперимента через 1 и 4 нед. (по 5 крыс в каждый срок соответственно) с использованием препаратов тилетамина гидрохлорид / золазепам гидрохлорид (Золетил, Virbac SA, Франция) и миорелаксанта ксилазина гидрохлорид (Рометар, Bioveta, Чехия) в дозах, в 5 раз превышающих терапевтические. Проводилась макроскопическая оценка результатов.

Второй этап исследования — создание и имплантация ТИК на модели острой травмы уретры экспериментальным животным. Кролики были разделены на три группы в зависимости от используемого графта:

- в группу 1 вошли 9 кроликов, которым в уретру дорсолатерально был имплантирован скаффолд на основе ПЛ + ПК с МСК;

- группу 2 составили 15 кроликов, которым был имплантирован скаффолд на основе ПЛГ + ПЛК с КБЭ;
- в группу 3 вошли 4 кролика, которым была выполнена буккальная пластика уретры.

Для последующей идентификации клеток в эксперименте *in vivo* МСК и КБЭ мечены суперпарамагнитными наночастицами оксида железа ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , SPION).

Ход хирургического вмешательства представлен на рис. 3.

Под общей анестезией (Золетил, Virbac SA, Франция, в дозе 25 мг/кг массы тела внутримышечно и Рометар, Bioveta, Чехия, в виде 2 % раствора в объеме 1,0–1,5 мл внутримышечно) катетер Фолея № 6 по уретре заведен в полость мочевого пузыря. Продольный разрез кожи полового члена 3 см по ветральной поверхности, тупым и острым путем слева выделена уретра со спонгиозным телом, по дорсальной поверхности создан дефект слизистой  $7 \times 2$  мм. Кроликам группы 3 произведена гидропрепаровка слизистой щеки, взят графт слизистой размерами  $1,5 \times 0,5$  см, который очищали от подлежащей клетчатки и фиксировали к белочной оболочке кавернозных тел и краям дефекта уретры узловыми швами (викрил 6/0). Животным групп 1 и 2 скаффолд фиксировали к краям дефекта и белочной оболочке кавернозных тел отдельными узловыми швами (викрил 6/0). Рану ушивали послойно. Уретральный катетер фиксировали к головке полового члена узловым швом и отсекали на уровне меатуса. Антибиотикопрофилактику проводили Цефазолином в дозировке 10 мг/кг внутримышечно за 1 ч до операции, в послеоперационном периоде также применяли Цефазолин 10 мг/кг 3 раза в сутки в течение 5 дней внутримышечно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В задачи нашего исследования входило изучение механических характеристик скаффолдов, которые описаны в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

### Механические свойства скаффолдов

#### Mechanical properties of scaffolds

Скаффолд	Ширина, мм	Толщина, мм	Прочность, МПа	Удлинение при разрыве, %	Модуль упругости, МПа
ПЛ + ПК	3	1,2	$0,19 \pm 0,09$	$15,9 \pm 3,4$	$1,68 \pm 0,09$
ПЛГ + ПЛК	3	0,2	$0,22 \pm 0,07$	$19,1 \pm 4,1$	$2,16 \pm 0,18$

Примечание.  $p > 0,05$ .

Из данных таблицы следует, что скаффолд на основе ПЛГ + ПЛК более упругий и прочный. При выполнении хирургических вмешательств ни в одном случае не было прорезывания швов. Полученные в результате проведенного исследования механические характеристики скаффолдов сопоставимы с соответствующими характеристиками нативной уретры кролика, описанными С. Feng и соавт. [7].

Для оценки токсичности используемых в основе скаффолдов материалов — поли-L-лактид-капролактона (ПЛК, 70/30) и поли-L-лактид-гликолида (ПЛГ, 85/15) — *in vitro* определяли жизнеспособность мезенхимальных стволовых клеток в условиях их культивирования на синтезированных полимерных пленках (рис. 4).

Фотографии, выполненные через 1 сут. культивирования МСК, представленные на рис. 4, показывают, что клетки сохраняют целостность, одина-

ково хорошо распластываются и адгезируются как на исследуемых материалах, так и на контрольном материале (стекло). Данные критерии свидетельствуют о жизнеспособности клеток и отсутствии токсичности материалов.

При изучении биодеградации скаффолдов при их подкожной имплантации крысам через 1 нед. определялась частичная биодеградация имплантатов, через 4 нед. — полная (рис. 5). При этом макроскопически через 1 нед. большей деградации подвергся скаффолд на основе ПЛГ + ПЛК.

Таким образом, изучение новых скаффолдов на основе поли-L-лактид-капролактона и поли-L-лактид-гликолида показало, что эти матрицы имеют хорошие механические характеристики. Однако при их сравнении скаффолды на основе ПЛГ + ПЛК обладают большей прочностью и упругостью. Изучение биодеградации показало, что все скаффолды к 4-й неделе полностью рассасываются. При их

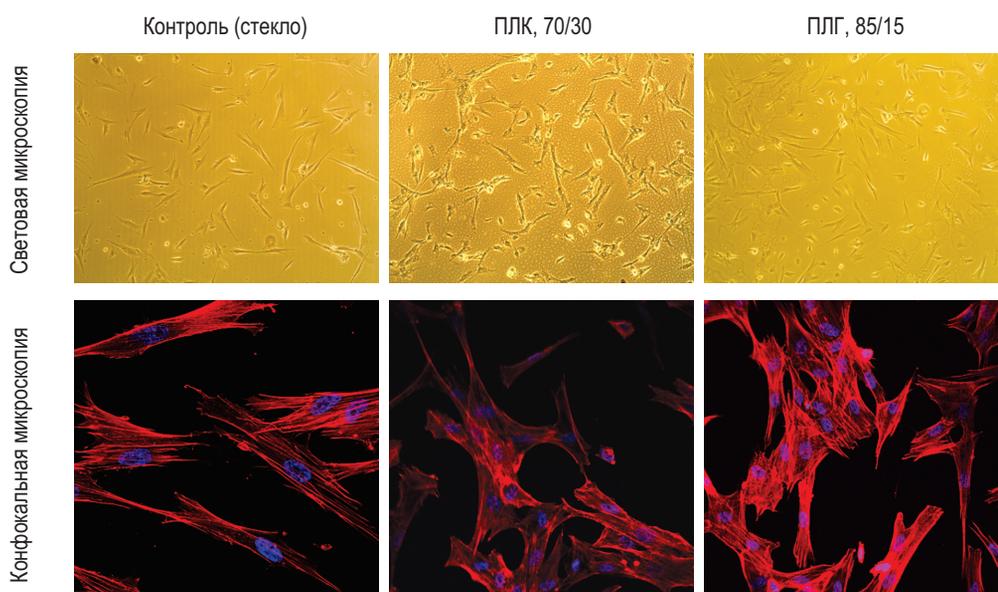


Рис. 4. Мезенхимные стромальные клетки костного мозга человека через 1 сутки культивирования на полимерных пленках (световая микроскопия,  $\times 4$ ; конфокальная микроскопия,  $\times 40$ )

Fig. 4. Human bone marrow mesenchymal stem cells after 1 day of cultivation on polymer films (light microscopy  $\times 4$ ; confocal microscopy  $\times 40$ )

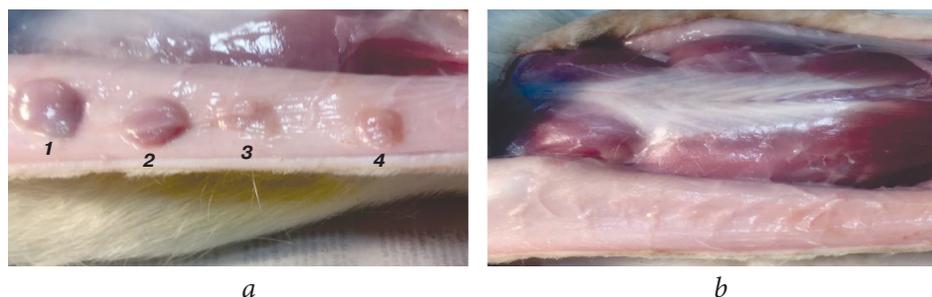


Рис. 5. Процесс биодеградации скаффолдов — подкожно крысам имплантированы исследуемые скаффолды (1, 2 — ПЛ + ПК; 3, 4 — ПЛК + ПЛГ): а — через 1 нед. после имплантации определяется зона вмешательства; б — через 4 нед. макроскопически зона вмешательства не визуализируется

Fig. 5. The process of scaffold biodegradation — the studied scaffolds (1, 2 — PL + PC; 3, 4 — PLC + PLG) were implanted subcutaneously in rats: a — 1 week after implantation, the intervention zone is determined; b — after 4 weeks, the intervention zone is not visualized macroscopically

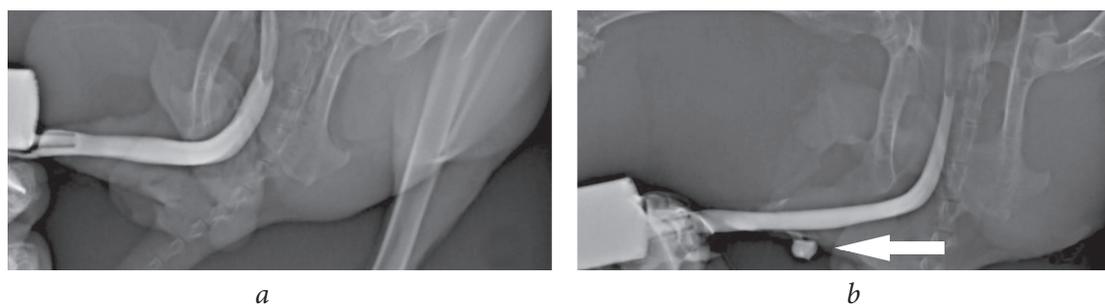


Рис. 6. Ретроградные уретрограммы: *a* — просвет уретры сохранен; *b* — экстравазация контрастного вещества за пределы просвета уретры  
 Fig. 6. Retrograde urethrograms: *a* — the lumen of the urethra is preserved; *b* — the extravasation of the contrast agent outside the lumen of the urethra

сравнении процесс биодеградации быстрее происходит у скаффолдов на основе ПЛГ + ПЛК.

Для оценки состояния уретры в послеоперационном периоде всем кроликам после аутопсии была выполнена ретроградная уретрография (рис. 6). У животных всех трех групп проходимость уретры была сохранена.

На рис. 6 продемонстрирована полная проходимость уретры, сужений и дивертикулов не выявлено. У двух кроликов, которым ранее был диагностирован уретро-кожный свищ (группа 2), визуализировалась экстравазация контрастного вещества за пределы просвета уретры (рис. 6, *b*).

Таким образом, независимо от типа имплантированного для заместительной уретропластики материала, один из самых важных показателей — просвет уретры — был сохранен.

После подготовки макропрепаратов уретры произведена оценка зоны имплантации, результаты которой представлены в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 2, демонстрируют, что к 3-му месяцу наблюдения у части животных, которым имплантировали тканеинженерные конструкции происходило полное восстановление ткани уретры. Так, зону имплантации можно было визуализировать лишь у 66,7 и 88,9 % экспериментальных животных групп 1 и 2 соответственно.

При макроскопической оценке зоны имплантации ни в одной группе не было выявлено отторжения имплантата, сужений и дивертикулов уретры (рис. 7).

В 1-й и 2-й группах через 1 и 2 мес. после хирургического вмешательства у всех кроликов визуализировали зону имплантации (рис. 7, *a*). Однако через 3 мес. в 1-й и 2-й группах зона имплантации была визуализирована в 66,7 и 88,9 % соответственно (рис. 7, *b*). Буккальный графт отчетливо визуализировался у всех животных (рис. 7, *c*). Два ранее описанных уретро-кожных свища выявлены в группе кроликов, которым были имплантированы ТИК на основе ПЛГ + ПЛК с клетками буккального эпителия (рис. 7, *d*). При статистическом анализе, значимой корреляции между имплантированными материалами и возможностью формирования свищевого хода не выявлено (уровень значимости  $p$  точного критерия Фишера при межгрупповом сравнении  $>0,05$ ).

С целью выявления присутствия в биоптате клеток, помеченных наночастицами, были приготовлены криосрезы. Производилась оценка SPION-меченных МСК в стенке мочеиспускательного канала на разных сроках после хирургического вмешательства (кролики группы 1). Интактная уретра использовалась в качестве контроля (рис. 8). Ядра окрашивали DAPI (синий) и выявляли с использованием диодного лазера (405 нм). SPIONs визуализировались

Таблица 2 / Table 2

#### Макроскопическая характеристика зоны имплантации Macroscopic characteristics of the implantation zone

Группа (n)	Сроки аутопсии, мес.	Визуализация зоны имплантации абс. (%)	Отторжение имплантата, абс. (%)	Визуализация имплантата, абс. (%)	Дивертикул, абс. (%)	Сужение, абс. (%)	Свищ, абс. (%)
№ 1 (9)	1	3 (100)	0	0	0	0	0
	2	3 (100)	0	0	0	0	0
	3	2 (66,7)	0	0	0	0	0
№ 2 (15)	1	3 (100)	0	0	0	0	0
	2	3 (100)	0	0	0	0	0
	3	8 (88,9)	0	0	0	0	2 (22,2)
№ 3 (4)	3	4 (100)	0	4 (100)	0	0	0

как красное свечение при отраженном лазерном сканировании (504 нм). Дополнительно препараты были окрашены специфическими антителами (цитокератин AE1/AE3) с вторичными антителами, меченными FITC (зеленый) (рис. 8, уротелий) и антителами против  $\alpha$ SMA (рис. 8, мышечный слой).

На рис. 7 показана солокализация меченных наночастицами МСК с окрашенным цитокератином AE1/AE3 уротелием, что доказывает возможность дифференцировки МСК в неоуротелиальные клетки. В мышечном слое обнаружено присутствие меченных наночастицами МСК, однако солокализации их с окрашенными антителами против  $\alpha$ SMA гладкомышечными клетками не наблюдалось. Такое расположение меченных клеток свидетельствует, что МСК, входящие в состав ТИК, имплантированной в уретру, принимают участие в формировании мышечного слоя, но не подвергаются дифференцировке в гладкомышечном направлении.

Оценка присутствия в биоптате меченных наночастицами КБЭ у животных 2-й группы проводилась с использованием тех же методик, что и у животных 1-й группы (рис. 9).

Солокализация окрашенных цитокератином AE1/AE3 и содержащих наночастицы КБЭ в группе 2 на сроке 12 нед. также свидетельствует о возможной их дифференцировке в неоуротелиальные клетки. Подобной солокализации в мышечном слое не обнаружено. В биоптатах группы 3 и в интактных тканях клеток, помеченных наночастицами, не обнаружено.

Таким образом, полученные при конфокальной микроскопии данные убедительно показывают не только сохранение жизнеспособности клеток, используемых в составе ТИК на протяжении 3 мес., но и приобретение ими свойств, характерных для уротелия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования убедительно показана возможность использования для заместительной уретропластики в экспериментальных условиях тканеинженерных конструкций на основе биополимеров, содержащих аутологичные мезенхимальные стволовые клетки или клетки буккального эпителия. Данные тканеинженерные конструкции можно использовать в качестве альтернативы буккальной уретропластики в эксперименте.

Получение суперпарамагнитных наночастиц оксида железа производилось при поддержке РФФИ (проект № 19-58-55001 Китай\_а). Эксперименты *in vitro*

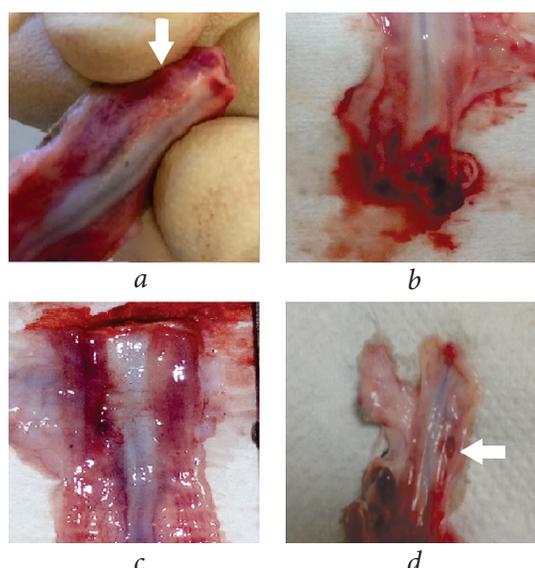


Рис. 7. Макропрепараты уретры кролика: *a* — визуализация зоны имплантации тканеинженерной конструкции (группа 1); *b* — зона имплантации не визуализирована (группа 2); *c* — визуализация буккального графта; *d* — уретро-кожный свищ (стрелка)

Fig. 7. Macro preparations of the rabbit urethra: *a* — visualization of the TEC implantation zone (group 1); *b* — the TEC implantation zone is not visualized (group 2); *c* — visualization of the buccal graft; *d* — urethro-cutaneous fistula (arrow)

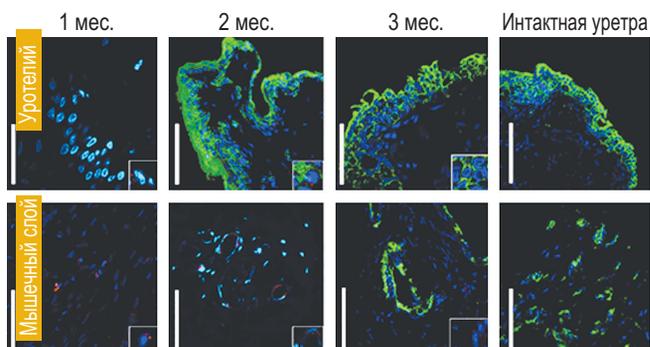


Рис. 8. Конфокальная микроскопия, визуализация наночастиц в слизистом слое на разных сроках после имплантации тканеинженерной конструкции с мезенхимальными стволовыми клетками. Масштабные отрезки соответствуют 100 мкм

Fig. 8. Confocal microscopy, visualization of nanoparticles in the mucous layer at different time after implantation of TECs with MSCs. The scale bars correspond to 100  $\mu$ m

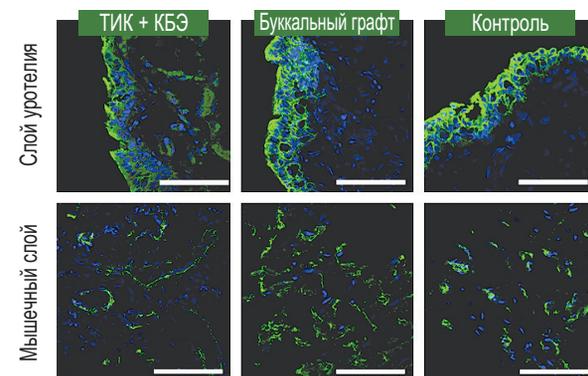


Рис. 9. Конфокальная микроскопия, визуализация наночастиц в слизистом слое через 12 недель после имплантации тканеинженерной конструкции (ТИК) с клетками буккального эпителия (КБЭ). Масштабные отрезки соответствуют 100 мкм

Fig. 9. Confocal microscopy, visualization of nanoparticles in the mucous layer 12 weeks after implantation of TECs with buccal epithelial cells. The scale bars correspond to 100  $\mu$ m

(культивирование клеток, разработка и приготовление тканеинженерной конструкции) выполнялись в рамках государственного задания № 0103-2019-0012.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х., Невирович Е.С., Перекалин П.В., и др. Заместительная уретропластика свободными лоскутами слизистой оболочки щеки при протяженных стриктурах передней уретры // Урологические ведомости. – 2012. – Т. 2. – № 2. – С. 48–51. [Al-Shukri SKh, Nevirovich ES, Perekalin PV, et al. Substitute urethroplasty using free oral mucosa grafts in treatment of long strictures of anterior urethra. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;2(2): 48-51. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/uroved2248-51>.
2. Barbagli G, Kulkarni SB, Fossati N, et al. Long-term followup and deterioration rate of anterior substitution urethroplasty. *J Urol*. 2014;192(3):808-13. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.02.038>.
3. Cheng L, Li S, Wang Z, et al. A brief review on anterior urethral strictures. *Asian J Urol*. 2018;5(2):88-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2017.12.005>.
4. Versteegden LRM, de Jonge PKJD, IntHout J, et al. Tissue Engineering of the Urethra: A Systematic Review and Meta-analysis of Preclinical and Clinical Studies. *Eur Urol*. 2017;72(4):594-606. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.026>.
5. 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 AN, Orlova NV, Blinova MI, Yudintseva NM. Tissue engineering in urology, new approaches for urinary bladder reconstruction. *Cell and tissue biology*. 2015;57(1):14-18. (In Russ.)]
6. Yudintseva NM, Nashchekina YA, Blinova MI, et al. Experimental bladder regeneration using a poly-l-lactide/silk fibroin scaffold seeded with nanoparticle-labeled allogenic bone marrow stromal cells. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:4521-4533. <https://doi.org/10.2147/IJN.S111656>.
7. Feng C, Xu YM, Fu Q, et al. Evaluation of the biocompatibility and mechanical properties of naturally derived and synthetic scaffolds for urethral reconstruction. *J Biomed Mater Res A*. 2010;94(1):317-325. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32729>.

### Сведения об авторах:

**Анна Андреевна Горелова** — аспирант, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург; ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург. E-mail: [gorelovauro@gmail.com](mailto:gorelovauro@gmail.com).

**Александр Николаевич Муравьев** — канд. мед. наук, руководитель направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия», ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург; доцент кафедры хирургических болезней, ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург. E-mail: [urolog5@gmail.com](mailto:urolog5@gmail.com).

**Татьяна Ивановна Виноградова** — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник. ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: [vinogradova@spbniif.ru](mailto:vinogradova@spbniif.ru).

**Андрей Игоревич Горелов** — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург; заведующий отделением урологии, СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург. E-mail: [gorelov\\_a\\_i@mail.ru](mailto:gorelov_a_i@mail.ru).

**Наталья Михайловна Юдинцева** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник. ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург. E-mail: [yudintceva@mail.ru](mailto:yudintceva@mail.ru).

**Юлия Александровна Нащеккина** — канд. биол. наук, научный сотрудник. ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург. E-mail: [ulychka@mail.ru](mailto:ulychka@mail.ru).

**Игорь Алексеевич Самусенко** — канд. мед. наук, врач-патологоанатом. ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург. E-mail: [egors\\_2000@mail.ru](mailto:egors_2000@mail.ru).

**Петр Казимирович Яблонский** — д-р мед. наук, профессор, директор, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург. E-mail: [glhirurgb2@mail.ru](mailto:glhirurgb2@mail.ru).

### Information about the authors:

**Anna A. Gorelova** — Postgraduate Student, St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Assistant-Professor, Department of Hospital Surgery, St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [gorelovauro@gmail.com](mailto:gorelovauro@gmail.com).

**Aleksandr N. Murav'ev** — Candidate of Medical Science, Head of Urology, Gynecology and Abdominal Surgery Direction, St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Surgical Diseases, St. Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [urolog5@gmail.com](mailto:urolog5@gmail.com).

**Tatiana I. Vinogradova** — Doctor of Medical Science, Professor, Chief Researcher, St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [vinogradova@spbniif.ru](mailto:vinogradova@spbniif.ru).

**Andrei I. Gorelov** — Doctor of Medical Science, Professor, Department of Hospital Surgery. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Head, Urology Department, Pokrovskaya Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [gorelov\\_a\\_i@mail.ru](mailto:gorelov_a_i@mail.ru).

**Natalia M. Yudintseva** — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher. Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [yudintceva@mail.ru](mailto:yudintceva@mail.ru).

**Yulia A. Nashchekina** — Candidate of Biological Sciences, Research Fellow. Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [ulychka@mail.ru](mailto:ulychka@mail.ru).

**Igor A. Samusenko** — Candidate of Medical Science, Pathologist, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [egors\\_2000@mail.ru](mailto:egors_2000@mail.ru).

**Petr K. Yablonsky** — Doctor of Medical Science, Professor, Director, St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Head, Department of Hospital Surgery, St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [glhirurgb2@mail.ru](mailto:glhirurgb2@mail.ru).