

ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ В УРОЛОГИИ, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

© А. Н. Муравьев,¹ Н. В. Орлова,¹ М. И. Блинова,² Н. М. Юдинцева²

¹ С.-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава РФ

² Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург;

¹ электронный адрес: nadinbat@gmail.com

Набирающая ныне популярность тканевая инженерия применительно к урологической патологии освещена в литературе крайне скучно. В настоящем обзоре отражены существующие проблемы, связанные с реконструктивной хирургией мочевого пузыря, опыт внедрения исследователями из США клеточных технологий для его замещения, проблемы и перспективы этого научного направления применительно к такой тяжелой патологии, как рубцово-сморщеный мочевой пузырь.

Ключевые слова: мочевой пузырь, тканевая инженерия, стволовые клетки.

Принятые сокращения: МП — мочевой пузырь, EiPSC — эписомальные индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, ESCs — эмбриональные стволовые клетки, iPSC — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.

Реконструктивная медицина является актуальным и перспективным направлением, ориентированным на многие отрасли медицины. В последнее время и у урологов появился интерес к проблемам и методам тканевой инженерии. Связано это в первую очередь с тем, что до сих пор не найдено идеальных способов восстановления поврежденных органов мочевыделительной системы, в частности мочевого пузыря (МП). В настоящее время для восстановления МП используют различные фрагменты желудочно-кишечного тракта, что не только является сложной и высокотравматичной операцией, но и неизбежно приводит к ряду осложнений и зачастую инвалидизации пациента. Более 20 лет американские исследователи занимаются вопросом реконструкции мочевого пузыря с использованием клеточных технологий, используя собственные клетки стенки МП пациентов. Однако не всегда существует возможность получить здоровые собственные клетки, например при рубцовом перерождении органа. Чтобы помочь таким пациентам, необходимо найти наиболее подходящий источник клеток.

Цель данного обзора — отразить существующие достижения в области клеточных технологий, и в частности опыт их применения в урологической практике с возможными перспективами.

Развитие клеточных технологий. В последнее время стало очень актуальным использование клеточных технологий для коррекции различных патологических состояний. Впервые проведенная в 1950 г. трансплантация гемопоэтических стволовых клеток для репопуляции костного мозга (Thomas et al., 1957) в настоящее время ежегодно проводится более чем 50 000 пациентам (Gratwohl et al., 2010). Вместе с развитием клеточной биологии развиваются методы и способы восстанов-

ления более сложных комплексных структур. Разработка подходов для реконструкции или замещения поврежденных тканей с использованием клеток и скафандров — тканевая инженерия — занимает важное место среди современных научных тенденций. Известны положительные опыты восстановления поврежденной печени на животной модели (Liu et al., 2011), а также применения линейно-специфичных стволовых клеток для регенерации роговицы (Rama et al., 2010; Yao et al., 2012). Предприняты попытки создания более сложных структур, таких как кровеносные сосуды (Gong, Naklason, 2008), сердце (Ott et al., 2008; Qian et al., 2012; Zwi-Dantis et al., 2012), легкие (Ott et al., 2010) и почки (Song et al., 2013). Даже для центральной нервной системы с ее многообразием клеток и сложностью их взаимодействия показана возможность внедрения имплантов стволовых клеток в существующую схему (Ideguchi et al., 2010; Denham et al., 2012; Steinbeck et al., 2012). Кроме того, продемонстрировано эффективное использование линейно-специфичных стволовых клеток для восстановления костей черепа (Kaiger et al., 2012) и роговицы у человека (Yao et al., 2012). Опубликованы успешные попытки создания тканей мочевого пузыря (Atala et al., 1992, 1993; Cilento et al., 1994; Pariente et al., 2001, 2002; Lai et al., 2002; Nakanishi et al., 2003; Southgate et al., 2003; Fraser et al., 2004; Pattison et al., 2005; Schultheiss et al., 2005; Danielsson et al., 2006). Применение биоинженерии для трансплантации *in vitro* сгенерированных тканей опробовано на животных моделях (Schoeller et al., 2001; Kanematsu et al., 2003; Fraser et al., 2004; Nuininga et al., 2004). Однако до сих пор остается ряд нерешенных вопросов, в первую очередь проблема выбора источника наиболее подходящих клеток и методов работы с ними (Wood, Southgate, 2008).

Типы стволовых клеток. Стволовые клетки можно разделить на два основных типа — эмбриональные и неэмбриональные. Эмбриональные стволовые клетки (ESCs) получены из внутренней клеточной массы бластоцист и способны дифференцироваться во все три ростковых слоя. Однако риск развития тератомы, а также этические и религиозные вопросы ограничивают их применение. С другой стороны, неэмбриональные стволовые клетки взрослого организма уже обладают специфичностью, их потенциал к дифференцировке низок (Alberti, 2009; Wang et al., 2012). Эти клетки можно получить из различных тканей, это наиболее часто используемые клетки в регенеративной медицине.

Открытие типа неэмбриональных стволовых клеток, которые называются индуцированными плорипотентными стволовыми клетками (iPSC), осуществило прорыв в регенеративной биологии (Takahashi, Yamanaka, 2006; Takahashi et al., 2007). Появилась возможность получить аутологичный материал, который не будет обладать иммуногенностью, присущей аллогенным источникам (Nishikawa et al., 2008; Yamanaka 2008; Zhao, Daley, 2008). Впервые iPSC были получены в 2006 г. профессором Университета Киото Синъя Яманака (Yamanaka, 2006). Ученым удалось репрограммировать фибробласты взрослой мыши так, что они стали обладать свойствами эмбриональных стволовых клеток. Это открытие снимает существовавшую до этого этическую проблему использования эмбриональных клеток человека (Wilmut, 2007). Однако в доступной литературе нам не удалось обнаружить публикаций о применении iPSC в урологической практике, в частности в хирургии МП. К тому же технология тканевой инженерии с использованием iPSC с точки зрения клинической практики до сих пор несовершенна (Warren et al., 2010), а сведения об иммуногенных свойствах iPSC достаточно противоречивы (Zhao et al., 2011; Araki et al., 2013; Guha et al., 2013; Morizane et al., 2013; Zachary et al., 2013).

Тканевая инженерия в урологической практике. Если более внимательно изучить биомедицинские тенденции, то, к сожалению, урология едва ли занимает заметное место. Например, по данным базы PubMed.gov из 56 310 работ по ключевому запросу «tissue engineering» урологическая тематика встречается всего в 470 («regenerative medicine» — в 244) из возможных 18 169.

В рейтинге клинических исследований по клеточным технологиям, опубликованном независимым экспертом Алексеем Берсеневым (США) в 2013 г., область урологии не попала даже в 10 первых позиций: по-видимому, единичные урологические протоколы вошли в категорию «прочее», совокупно насчитывающую 24 исследования во всем мире. Круг интересов тканевых инженеров в урологии включает в себя реконструкцию почек, МП, уретры и кавернозных тел.

Попытки замещения стенки мочевого пузыря. Более 100 лет ученые пытаются найти альтернативные материалы для замещения МП. Впервые опубликован опыт использования свободного тканевого лоскута для замещения МП в 1917 г., когда на собаках для аугментационной (увеличительной) цистопластики использовали фасцию (Neuhof, 1971). С тех пор в качестве свободных лоскутов использовали множество других материалов в экспериментальных и клинических опытах, включая кожу, подслизистый слой МП, сальник, твердую мозговую оболочку, брюшину, плаценту, серозно-мышечные лоскуты и подслизистый слой тонкого кишечника (Tsuiji et al., 1961; Kelami et al., 1970; Gleeson, Griffith, 1992;

Cheng et al., 1994; Vaught et al., 1996; Probst et al., 1997). Предпринимались попытки использовать синтетические материалы — поливиниловую губку, тетрафлюороэтилен (тефлон), желатиновую губку, коллагеновые матрицы, викриловые матрицы, покрытую смолой бумагу и силикон (Kudish, 1957; Bona, De Gresti, 1966; Tsuji et al., 1967; Fujita, 1978; Monsour et al., 1987; Rohrmann et al., 1996). Несмотря на все попытки, удовлетворительных результатов не было достигнуто из-за структурных и функциональных проблем, а также проблем биологической совместимости. Как правило, резервуар из перманентных синтетических материалов оказывался механически несостоительным. Кроме того, исследователи отмечали повышенное камнеобразование. Использование рассасывающихся материалов приводило к фибробластной инфильтрации, рубцеванию, сморщиванию лоскута и, как следствие, уменьшению емкости МП. Очевидно, что найти подходящую замену ткани пузыря с ее уникальными свойствами совсем не просто (Atala, Retic, 1994).

В настоящее время для реконструкции нефункционирующего МП, когда возможности консервативных методов исчерпаны, применяют операции по замещению МП различными фрагментами желудочно-кишечного тракта. Подобные операции нередко связаны с различными инфекционными осложнениями, расстройством мочеиспускания, гематурией, метаболическими нарушениями, повышенной выработкой слизи, повышенным камнеобразованием и риском злокачественного перерождения (McDougal, 1992; Kaefer et al., 1997, 1998; Soergel et al., 2004). Возрастающий интерес к замещению и регенерации органов неизбежно приводит к развитию и внедрению в практику новых технологий. Возможность использования метода клеточной трансплантации для создания ткани МП открыло перспективы для дальнейших исследований (Atala, 1997).

Опыт Энтона Атала. Исследованиями в области восстановления МП уже более 20 лет занимается Атала (Atala et al., 1992). В начале 1990-х годов показано, что клетки уретелия и мускулатуры пузыря можно культивировать *in vitro* и создавать довольно обширные трансплантаты (Atala et al., 1993; Cilento et al., 1994). Клеточно-полимерные матрицы можно имплантировать *in vivo*, где ангиогенные капилляры инфильтрируют пересаженные структуры. Предпринят удачный опыт замещения *in vivo* у 14 собак МП неоцистисом, выращенным *in vitro* (Oberpenning et al., 1999). В этой работе животные были разделены на три группы. Собакам из группы А ($n = 2$) выполнена супратригональная резекция МП с последующим ушиванием без реконструкции. Группе В ($n = 6$) выполнена реконструкция свободной от клеток полимерной матрицей. В данном опыте группы А и В служили экспериментальным контролем. В группе С ($n = 6$) реконструкция выполнена уже сформированным неоцистисом, состоящим из полимерной матрицы в форме пузыря, заселенной с внутренней стороны клетками уретелия, а с наружной — мышечными клетками. Клетки получены путем открытой биопсии 1 cm^2 стенки МП от каждого животного.

В результате у животных, которым не делали реконструкцию, к концу периода наблюдения (11 мес) сохранилось только примерно 20 % исходной емкости МП. У животных наблюдалось учащенное мочеиспускание. В случаях реконструкции свободной полимерной мембраной емкость пузыря составила почти половину емкости, которая была до операции. В то время как у животных, получивших полноценный неоцистис, емкость составила в среднем 95 % от предоперационных значений.

Компактность МП у собак, не подвергшихся реконструкции, составила всего около 10 % от исходной. После имплантации полимерной матрицы она снизилась более чем в 2 раза. Компактность же сгенерированных пузырей мало отличалась от таковой до операции. Гистологически к 11-му мес наблюдения полимерная мембрана в группе В полностью заместила соединительной тканью с единичными мышечными волокнами. У животных из группы С уже к 3-му мес возникал нормальный слой уретелия, подслизистый слой, под которым находились разнообразные мышечные пучки. На 6-м мес наблюдения обнаружено прорастание нервной ткани.

После удачного эксперимента на животной модели исследователи предприняли попытку трансплантации сгенерированного *in vitro* МП человеку (Atala et al., 2006). Кандидатами на цистопластику стали 7 пациентов в возрасте 4—19 лет с миеломенингоцеле, обладающие пузырем повышенного давления или низкой компактности. Уретериальные и мышечные клетки тоже получены путем открытой биопсии 1—2 см² мышечной стенки через разрез над лоном. В трех первых случаях использовали коллагеновую матрицу из децеллюляризованного подслизистого слоя пузыря. Результаты дальнейших исследований показали, что оментализация (окутывание сальником) трансплантата приводит к более эффективной васкуляризации, а композитные мембранны, такие как коллаген и полигликолиевая кислота (collagen-PGA), дают лучшие отдаленные результаты (Obergrenning et al., 1999). Эти данные вынудили авторов дважды изменить протокол. Одному пациенту был пересажен пузырь на коллагеновой матрице, но с выполнением оментализации трансплантата. А в трех остальных случаях использовали матрицу из collagen-PGA тоже с оментализацией неоцистиса. Все пациенты перенесли операцию хорошо. В одном случае зафиксирована инфекция мочевых путей в послеоперационном периоде, других случаях осложнений не было. Рентгенологически через 3 нед после операции дефектов анастомозов не выявлено. В двух случаях при наличии до операции пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) отмечено его сохранение после вмешательства, однако без тенденции к прогрессированию. В остальных случаях ультразвуковое исследование патологии не выявило. Использование только коллагеновой матрицы без оментализации приводило к снижению емкости пузыря на 30%; у пациента, которому выполнили оментализацию пузыря на коллагеновой матрице, емкость увеличилась в 1.22 раза. Наилучшие результаты продемонстрированы при использовании collagen-PGA-матрицы с оментализацией трансплантата: емкость пузыря возросла в 1.58 раза. Компактность мочевых пузырей также увеличилась в разной степени у всех пациентов. За 5 лет наблюдения никаких метаболических нарушений, а также камнеобразования не выявили. Избыточная продукция слизи, обычная для цистопластики кишечными фрагментами, тоже отсутствовала. По данным биопсии стенки неоцистиса после операции, определяется трехслойная структура, состоящая из уретелия, подслизистого и мышечного слоев. Иммуногистохимический анализ показал нормальный фенотип уретериальных и мышечных клеток.

Позднее выполнено два мультицентровых исследования (Yoo et al., 2011). Первое — на детях с нейрогенным мочевым пузырем вследствие *spina bifida*. В него вошли 10 детей (средний возраст 8.2 года), которым показана цистопластика по причине высокого внутрипузырного давления или изменений верхних мочевых путей, таких

как ПМР и гидронефроз. Пациентам выполнена биопсия стенки МП с перемещением аутологичных клеток на полимерную матрицу и последующей трансплантацией неоргана. По данным уродинамического обследования, лучевых методов и дневников мочеиспускания, у всех 10 детей отмечено клинически значимое улучшение. Второе исследование выполнено на 6 взрослых пациентах с нейрогенным МП вследствие травмы спинного мозга. Тем же самым способом был смоделирован и пересажен новый МП, и после 2 лет наблюдения 4 из 6 пациентов демонстрировали положительный ответ на перенесенное вмешательство.

Проблема малого мочевого пузыря. Положительные результаты применения клеточных технологий в восстановлении тканей мочевых путей открывают большие возможности для исследований в этом направлении. Однако исследователи использовали как источник клеток собственные ткани МП, что невозможно в случаях, когда все ткани МП замещены рубцовыми, и практически невозможно найти здоровый уретелий и мышечную стенку. Эти больные с так называемым малым МП составляют наиболее тяжелый контингент среди пациентов с заболеваниями мочеполовой системы. Ригидность мочепузырной стенки или снижение ее растяжимости вследствие фиброза может быть вызвана целым рядом причин — интерстициальным циститом, нейрогенным МП, туберкулезом МП, бильгардиозом, лучевым циститом и длительно нефункционирующим МП у больных, перенесших операции по отведению мочи. Учитывая отсутствие альтернативы, использование кишечной ткани, несмотря на все связанные с этим проблемы, уже более 100 лет остается золотым стандартом реконструкции мочевых путей.

Выводы. Тканевая инженерия занимает важное место среди современных научных тенденций. Применение в урологической практике методов регенеративной медицины может способствовать улучшению результатов лечения многих патологических состояний (Petrovic et al., 2011). Однако урологические аспекты в структуре настоящей темы едва ли занимают заметное место с учетом общего объема публикационной активности. Проблема реконструкции МП до сих пор остается нерешенной. Операции по кишечной пластике мочевых путей, несмотря на все осложнения, уже более 100 лет остаются золотым стандартом, учитывая отсутствие альтернативы. Положительные результаты применения клеточного продукта в восстановлении тканей мочевых путей, опубликованные Энтони Атала, открывают большие возможности для исследований в этом направлении. Однако в случаях их рубцового перерождения практически невозможно найти здоровый аутологичный материал. Таким образом, до широкого применения данных технологий предстоит решить еще множество вопросов, связанных с выбором оптимального источника клеток для дальнейшего формирования МП, созданием матрицы с адекватными механическими и биологическими свойствами, недостаточной изученностью иммуногенных и канцерогенных свойств клеточного продукта.

Список литературы

- Alberti C. 2009. Tissue engineering technologies: just a quick note about transplantation of bioengineered donor trachea and augmentation cystoplasty by *de novo* engineered bladder tissue. G. Chir. 30 : 514—519.

- Araki R., Uda M., Hoki Y., Sunayama M., Nakamura M., Ando S., Sugiura M., Ideno H., Shimada A., Nifuji A., Abe M. 2013. Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells. *Nature*. 494 : 100—104.
- Atala A. 1997. Tissue engineering in the genitourinary system. In: *Tissue engineering*. Boston: Birkhauser Press. 149.
- Atala A., Bauer S. B., Soker S., Yoo J. J., Retik A. B. 2006. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet*. 367 : 1241—1246.
- Atala A., Freeman M. R., Vacanti J. P., Shepard J., Retik A. B. 1993. Implantation *in vivo* and retrieval of artificial structures consisting of rabbit and human urothelium and human bladder muscle. *J. Urol.* 150 : 608—612.
- Atala A., Retik A. 1994. Pediatric urology — future perspectives. In: *Clinical urology*. Philadelphia: Lippincott. 507—524.
- Atala A., Vacanti J. P., Peters C. A., Mandell J., Retik A. B., Freeman M. R. 1992. Formation of urothelial structures *in vivo* from dissociated cells attached to biodegradable polymer scaffolds *in vitro*. *J. Urol.* 148 : 658—662.
- Bona A. V., De Gresti A. 1966. Partial substitution of urinary bladder with teflon prothesis. *Minerva. Urol.* 18 : 43.
- Cheng E., Rento R., Grayhack J. T., Oyasu R., McVary K. T. 1994. Reversed seromuscular flaps in the urinary tract in dogs. *J. Urol.* 152 : 2252—2257.
- Cilento B. G., Freeman M. R., Schneck F. X., Retik A. B., Atala A. 1994. Phenotypic and cytogenetic characterization of human bladder urothelia expanded *in vitro*. *J. Urol.* 152 : 665—670.
- Danielsson C., Ruault S., Basset-Dardare A., Frey P. 2006. Modified collagen fleece, a scaffold for transplantation of human bladder smooth muscle cells. *Biomaterials*. 27 : 1054—1060.
- Denham M., Parish C. L., Leaw B., Wright J., Reid C. A., Petrou S., Dottori M., Thompson L. H. 2012. Neurons derived from human embryonic stem cells extend long-distance axonal projections through growth along host white matter tracts after intracerebral transplantation. *Front Cell Neurosci.* 6 : 11.
- Fraser M., Thomas D. F., Pitt E., Harnden P., Trejdosiewicz L. K., Southgate J. 2004. A surgical model of composite cystoplasty with cultured urothelial cells: a controlled study of gross outcome and urothelial phenotype. *BJU Int.* 93 : 609—616.
- Fujita K. 1978. The use of resin-sprayed thin paper for urinary bladder regeneration. *Invest. Urol.* 15 : 355.
- Gleeson M. J., Griffith D. P. 1992. The use of alloplastic biomaterials in bladder substitution. *J. Urol.* 148 : 1377—1382.
- Gong Z., Niklason L. E. 2008. Small-diameter human vessel wall engineered from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hMSCs). *FASEB J.* 22 : 1635—1648.
- Gratwohl A., Baldomero H., Aljurf M., Pasquini M. C., Bouzas L. F., Yoshimi A., Szer J., Lipton J., Schwendener A., Gratwohl M., Frauendorfer K., Niederwieser D., Horowitz M., Kodera Y. 2010. Hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA*. 303 : 1617—1624.
- Guha P., Morgan J. W., Mostoslavsky G., Rodriguez N. P., Boyd A. S. 2013. Lack of immune response to differentiated cells derived from syngeneic induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 12 : 407—412.
- Ideguchi M., Palmer T. D., Recht L. D., Weimann J. M. 2010. Murine embryonic stem cell-derived pyramidal neurons integrate into the cerebral cortex and appropriately project axons to subcortical targets. *J. Neurosci.* 30 : 894—904.
- Kaefer M., Hendren W. H., Bauer S. B., Goldenblatt P., Peters C. A., Atala A., Retik A. B. 1998. Reservoircalculi: a comparison of reservoirs constructed from stomach and other enteric segments. *J. Urol.* 160 : 2187—2190.
- Kaefer M., Tobin M. S., Hendren W. H., Bauer S. B., Peters C. A., Atala A., Colodny A. H., Mandell J., Retik A. B. 1997. Continent urinary diversion: the children's hospital experience. *J. Urol.* 157 : 1394—1399.
- Kaigler D., Pagni G., Park C. H., Braun T. M., Holman L. A., Yi E., Tarle S. A., Bartel R. L., Giannobile W. V. 2012. Stem cell therapy for craniofacial bone regeneration: a randomized, controlled, feasibility trial. *Cell Transplant.* 22 : 767—777.
- Kanematsu A., Yamamoto S., Noguchi T., Ozeki M., Tabata Y., Ogawa O. 2003. Bladder regeneration by bladder acellular matrix combined with sustained release of exogenous growth factor. *J. Urol.* 170 : 1633—1638.
- Kelami A., Ludtke-Handjery A., Korb G., Roll J., Schnell J., Danigel K. H. 1970. Alloplastic replacement of the urinary bladder wall with lyophilized human dura. *Eur. Surg. Res.* 2 : 195.
- Kudish H. G. 1957. The use of polyvinyl sponge for experimental cystoplasty. *J. Urol.* 78 : 232.
- Lai J. Y., Yoon C. Y., Yoo J. J., Wulf T., Atala A. 2002. Phenotypic and functional characterization of *in vivo* tissue engineered smooth muscle from normal and pathological bladders. *J. Urol.* 168 : 1853—1857.
- Liu H., Kim Y., Sharkis S., Marchionni L., Jang Y. Y. 2011. *In vivo* liver regeneration potential of human induced pluripotent stem cells from diverse origins. *Sci. Transl. Med.* 3 : 82ra39.
- McDougal W. S. 1992. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *J. Urol.* 147 : 1199—1208.
- Monsour M. J., Mohammed R., Gorham S. D., French D. A., Scott R. 1987. An assessment of a collagen/vicryl composite membrane to repair defects of the urinary bladder in rabbits. *Urol. Res.* 15 : 235—238.
- Morizane A., Doi D., Kikuchi T., Okita K., Hotta A., Kawasaki T., Hayashi T., Onoe H., Shiina T., Yamanaka S., Takahashi J. 2013. Direct comparison of autologous and allogeneic transplantation of iPSC-derived neural cells in the brain of a nonhuman primate. *Stem Cell Reports.* 1 : 283—292.
- Nakanishi Y., Chen G., Komuro H., Ushida T., Kaneko S., Tateishi T., Kaneko M. 2003. Tissue-engineered urinary bladder wall using PLGA mesh-collagen hybrid scaffolds: a comparison study of collagen sponge and gel as a scaffold. *J. Pediatr. Surg.* 38 : 1781—1784.
- Neuhof H. 1971. Fascial transplantation into visceral defects: an experimental and clinical study. *Surg. Gynecol. Obst.* 25 : 383.
- Nishikawa S., Goldstein R. A., Nierras C. R. 2008. The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9 : 725—729.
- Nuininga J. E., van Moerkerk H., Hanssen A., Hulstegen C. A., Oosterwijk-Wakka J., Oosterwijk E., de Gier R. P., Schalken J. A., van Kuppevelt T. H., Feitz W. F. 2004. A rabbit model to tissue engineer the bladder. *Biomaterials*. 25 : 1657—1661.
- Oberpenning F., Meng J., Yoo J. J., Atala A. 1999. *De novo* reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. *Nat. Biotechnol.* 17 : 149—155.
- Ott H. C., Clippinger B., Conrad C., Schuetz C., Pomerantseva I., Ikonomou L., Kotton D., Vacanti J. P. 2010. Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung. *Nat. Med.* 16 : 927—933.
- Ott H. C., Matthiesen T. S., Goh S. K., Black L. D., Kren S. M., Netoff T. I., Taylor D. A. 2008. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat. Med.* 14 : 213—221.
- Pariente J. L., Kim B. S., Atala A. 2001. *In vitro* biocompatibility assessment of naturally derived and synthetic biomaterials using normal human urothelial cells. *J. Biomed. Mater. Res.* 55 : 33—39.
- Pariente J. L., Kim B. S., Atala A. 2002. *In vitro* biocompatibility evaluation of naturally derived and synthetic biomaterials using normal human bladder smooth muscle cells. *J. Urol.* 167 : 1867—1871.
- Pattison M. A., Wurster S., Webster T. J., Haberstroh K. M. 2005. Three-dimensional, nano-structured PLGA scaffolds for bladder tissue replacement applications. *Biomaterials*. 26 : 2491—2500.
- Petrovic V., Stankovic J., Stefanovic V. 2011. Tissue engineering of the urinary bladder: current concepts and future perspectives. *Sci. World J.* 11 : 1479—1488.
- Probst M., Dahiya R., Carrier S., Tanagho E. A. 1997. Reproduction of functional smooth muscle tissue and partial bladder replacement. *Br. J. Urol.* 79 : 505—515.
- Qian L., Huang Y., Spencer C. I., Foley A., Vedantham V., Liu L., Conway S. J., Fu J. D., Srivastava D. 2012. *In vivo* reprog-

- ramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature*. 485 : 593—598.
- Rama P., Matuska S., Paganoni G., Spinelli A., De Luca M., Pellegrini G. 2010. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N. Engl. J. Med.* 363 : 147—155.
- Rohrmann D., Albrecht D., Hannappel J., Gerlach R., Schwarzkopp G., Lutzeyer W. 1996. Alloplastic replacement of the urinary bladder. *J. Urol.* 156 : 2094—2097.
- Schoeller T., Lille S., Stenzl A., Ninković M., Piza H., Otto A., Russell R. C., Wechselberger G. 2001. Bladder reconstruction using a prevascularized capsular tissue seeded with urothelial cells. *J. Urol.* 165 : 980—985.
- Schultheiss D., Gabouev A. I., Cebotari S., Tudorache I., Waller T., Schlotte N., Wefer J., Kaufmann P. M., Haverich A., Jonas U., Stief C. G., Mertsching H. 2005. Biological vascularized matrix for bladder tissue engineering: matrix preparation, reseeding technique and short-term implantation in a porcine model. *J. Urol.* 173 : 276—280.
- Soergel T. M., Cain M. P., Misseri R., Gardner T. A., Koch M. O., Rink R. C. 2004. Transitional cell carcinoma of the bladder following augmentation cystoplasty for the neuropathic bladder. *J. Urol.* 172 : 1649—1651.
- Song J. J., Guyette J. P., Gilpin S. E., Gonzalez G., Vacanti J. P., Ott H. C. 2013. Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nat. Med.* 19 : 646—651.
- Southgate J., Cross W., Eardley I., Thomas D. F., Trejdosiewicz L. K. 2003. Bladder reconstruction — from cells to materials. *Proc. Inst. Mech. Eng.* 217 : 311—316.
- Steinbeck J. A., Koch P., Derouiche A., Brustle O. 2012. Human embryonic stem cell-derived neurons establish region-specific, long-range projections in the adult brain. *Cell Mol. Life Sci.* 69 : 461—470.
- Thomas E. D., Lochte H. L., Jr., Lu W. C., Ferrebee J. W. 1957. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 257 : 491—496.
- Tsuji I., Ishida H., Fujieda J. 1961. Experimental cystoplasty using preserved bladder graft. *J. Urol.* 85 : 42—44.
- Tsuji I., Kuroda K., Fujieda J., Shiraishi Y., Kunishima K. 1967. Clinical experiences of bladder reconstruction using preserved bladder and gelatin sponge bladder in the case of bladder cancer. *J. Urol.* 98 : 91.
- Vaught J. D., Kropp B. P., Sawyer B. D., Rippy M. K., Badylak S. F., Shannon H. E., Thor K. B. 1996. Detrusor regeneration in the rat using porcine small intestinal submucosal grafts: functional innervation and receptor expression. *J. Urol.* 155 : 374—378.
- Wang S., Qu X., Zhao R. C. 2012. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J. Hematol. Oncol.* 5 : 19.
- Warren L., Manos P. D., Ahfeldt T., Loh Y. H., Li H., Lau F., Ebina W., Mandal P. K., Smith Z. D., Meissner A., Daley G. Q., Brack A. S., Collins J. J., Cowan C., Schlaeger T. M., Rossi D. J. 2010. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell.* 7 : 618—630.
- Wilmut I. 2007. The first direct reprogramming of adult human fibroblasts. *Cell Stem Cell.* 1 : 593—594.
- Wood D., Southgate J. 2008. Current status of tissue engineering in urology. *Curr. Opin. Urol.* 18 : 564—569.
- Yamanaka S. 2008. Pluripotency and nuclear reprogramming. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 363 : 2079—2087.
- Yamanaka S., Takahashi K. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse fibroblast cultures. *Tanpakushitsu Kakusan Koso.* 51 : 2346—2351.
- Yao L., Li Z. R., Su W. R., Li Y. P., Lin M. L., Zhang W. X., Liu Y., Wan Q., Liang D. 2012. Role of mesenchymal stem cells on cornea wound healing induced by acute alkali burn. *PLoS ONE.* 7 : e30842.
- Yoo J. J., Olson J., Atala A., Kim B. 2011. Regenerative medicine strategies for treating neurogenic bladder. *Int. Neurourol.* J. 15 : 109—119.
- Zachary S., Sohel T., Feigal E. G. 2013. The potential for immunogenicity of autologous induced pluripotent stem cell derived therapies. *J. Biol. Chem.* Published Online Dec. 20.
- Zhao R., Daley G. Q. 2008. From fibroblasts to iPS cells: induced pluripotency by defined factors. *J. Cell. Biochem.* 105 : 949—955.
- Zhao T., Zhang Z. N., Rong Z., Xu Y. 2011. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *J. Nature.* 474 : 212—215.
- Zwi-Dantis L., Huber I., Habib M., Winterstern A., Gepstein A., Arbel G., Gepstein L. 2012. Derivation and cardiomyocyte differentiation of induced pluripotent stem cells from heart failure patients. *Eur. Heart J.* 34 : 1575—1586.

Поступила 24 V 2014

TISSUE ENGINEERING IN UROLOGY, NEW APPROACHES FOR URINARY BLADDER RECONSTRUCTION

A. N. Muravjev,¹ N. V. Orlova,¹ M. I. Blinova,² N. M. Yudintseva²

¹ St. Petersburg Scientific-Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health Care
and ² Institute of Cytology RAS, St. Petersburg; ¹ e-mail: nadinbat@gmail.com

Tissue engineering as applied to urologic pathology is covered extremely poor in the literature despite recently gaining popularity of regenerative medicine. The review reflects the current problems associated with reconstructive surgery of the urinary bladder, experience of the researchers from the United States in implementing cellular technologies for bladder replacement, the problems and prospects of this direction in case of such a severe pathology, as fibrous transformed bladder.

Key words: urinary bladder, tissue engineering, stem cells.