

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ642027> EDN: EWHNPF

Потенциал тканеинженерных конструкций для коррекции синдрома короткой кишки в регенеративной медицине

И.М. Насибуллин, А.И. Лебедева, К.В. Данилко, В.А. Маркелов, Д.И. Халилов

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

АННОТАЦИЯ

Синдром короткой кишки — опасное для жизни состояние, проявляющееся неспособностью собственного кишечника поддерживать гомеостаз посредством энтерального питания. Несмотря на проведение различных консервативных мероприятий, включая парентеральное питание, в большинстве случаев не удаётся достичь полной энтеральной автономии и устранить дефицит электролитов и питательных веществ. Оперативные вмешательства, проводимые по показаниям, такие как удлинение и сужение кишки (LILT), последовательная поперечная энтеропластика (STEP), а также аллотрансплантация кишечника или его органокомплексов, сопряжены с высоким риском осложнений, обусловленных как техническими ограничениями, так и необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии. Современным решением данной проблемы выступает тканевая инженерия. На сегодняшний день известны способы применения различных синтетических и биологических экстрацеллюлярных матриц, в качестве скаффолда используют фиброин шёлка, коллаген, желатин, гидрогель, полигликолевые кислоты, аллогенную подслизистую основу кишечника. Клеточный компонент в тканеинженерных конструкциях представлен эмбриональными, плюрипотентными и мезенхимальными стволовыми линиями, чей регенераторный потенциал ряд авторов усиливает путём добавления различных адъювантов и факторов роста. Учитывая биологию данных клеток и особенности трансплантации и посттрансплантационные изменения, нельзя не отметить значительный потенциал мезенхимальных стволовых клеток как клеточного носителя для морфофункционального восстановления резидуального кишечника. Настоящая работа представляет собой обзор известных тканеинженерных конструкций, применяемых для восстановления кишечника при синдроме короткой кишки.

Ключевые слова: синдром короткой кишки; трансплантация кишечника; тканевая инженерия; клеточная инженерия; обзор литературы.

Как цитировать:

Насибуллин И.М., Лебедева А.И., Данилко К.В., Маркелов В.А., Халилов Д.И. Потенциал тканеинженерных конструкций для коррекции синдрома короткой кишки в регенеративной медицине // Казанский медицинский журнал. 2025. DOI: 10.17816/KMJ642027 EDN: EWHNPF

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ642027> EDN: EWHPWF

Potential of Tissue-Engineered Constructs for the Management of Short Bowel Syndrome in Regenerative Medicine

Ildar M. Nasibullin, Anna I. Lebedeva, Ksenia V. Danilko, Vitaly A. Markelov, Danil I. Khalilov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Short bowel syndrome is a life-threatening condition characterized by the intestine's inability to maintain homeostasis through enteral nutrition. Despite the use of conservative approaches, including parenteral nutrition, most patients fail to achieve complete enteral autonomy or correct electrolyte and nutrient deficiencies. Surgical interventions such as longitudinal intestinal lengthening and tailoring, serial transverse enteroplasty, and intestinal or multivisceral allotransplantation are associated with a high risk of complications owing to technical limitations and the requirement for immunosuppressive therapy. Tissue engineering is a promising alternative. Current strategies use various synthetic and biological extracellular matrices as scaffolds, including silk fibroin, collagen, gelatin, hydrogels, polyglycolic acid, and allogeneic intestinal submucosa. The cellular components of tissue-engineered constructs include embryonic, pluripotent, and mesenchymal stem cell lines, whose regenerative potential is enhanced by various adjuvants and growth factors. Given the biological properties of these cells and specifics of transplantation and post-transplant changes, mesenchymal stem cells are a promising cellular vehicle for morphofunctional restoration of the residual intestine. This study provides a comprehensive review of tissue-engineered constructs developed for intestinal reconstruction in short bowel syndrome.

Keywords: short bowel syndrome; intestinal transplantation; tissue engineering; cell-based therapy; literature review.

To cite this article:

Nasibullin IM, Lebedeva AI, Danilko KV, Markelov VA, Khalilov DI. Potential of tissue-engineered constructs for the management of short bowel syndrome in regenerative medicine. *Kazan Medical Journal*. 2025. DOI: 10.17816/KMJ642027 EDN: EWHPWF

Тканевая инженерия кишечника представляет собой перспективное направление медицины, которое нацелено на создание функциональных органов и тканей для замещения повреждённых или утраченных структур [1]. Одним из наиболее актуальных применений данной технологии является лечение синдрома короткой кишки (СКК) — тяжёлого состояния, требующего комплексного подхода, включая создание тканеинженерного тонкого кишечника (tissue-engineered small intestine, TESI) [2].

СКК характеризуется неспособностью организма поддерживать адекватный баланс жидкости, питания, энергии и микроэлементов вследствие резекции или врождённого укорочения тонкой кишки. Это приводит к уменьшению площади всасывающей поверхности, нарушению всасывания и усвоения питательных веществ, а также к выраженным метаболическим нарушениям [3]. Основные причины синдрома часто связаны с хирургическими вмешательствами — резекцией кишечника с наложением тощекишечно-толстокишечного или подвздошно-толстокишечного анастомоза по поводу ишемического некроза брыжейки, воспалительных заболеваний кишечника, некротизирующего энтероколита, неполного заворота кишки, травматических или радиационных повреждений [2]. Дополнительными причинами могут быть повторные хирургические вмешательства и массивные травмы, приводящие к значительной потере длины кишечника [4].

Отмечается также рост заболеваемости СКК, что связывают с улучшением диагностики и уменьшением смертности недоношенных детей с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела, у которых часто диагностируются врождённые аномалии развития кишечника [5].

На сегодняшний день считается доказанным, что развитие СКК возникает после резекции более 75% длины тонкой кишки, что в абсолютной величине означает наличие менее 200 см общей длины оставшегося кишечника. При длине менее 120 см формируется устойчивая тяжёлая клиническая картина [6]. Клинические проявления кишечной недостаточности могут варьировать в зависимости от степени потери длины кишечника и наличия сопутствующих заболеваний. Например, у пациентов с остаточной длиной менее 10–25 см развивается синдром ультракороткой кишки, требующей особого подхода к лечению и поддержанию нутритивного статуса [7].

Клиническая симптоматика СКК включает диарею, абдоминальные боли, стеаторею, обезвоживание, а также признаки мальдигестии и мальнутриции. При отсутствии компенсации могут развиваться электролитные, минеральные и водные нарушения, приводящие к полиорганной недостаточности и даже неврологическому дефициту [6].

Эти данные подчёркивают необходимость разработки новых подходов к лечению, включая методы тканевой инженерии. При этом традиционная терапия, в т. ч. парентеральное питание (ПП), может быть недостаточной для обеспечения полноценного метаболического статуса

у пациентов с СКК [8]. Однако ПП всё ещё занимает важную роль в коррекции метаболических сдвигов и может быть пожизненно необходимой у пациентов с тяжёлой декомпенсированной кишечной недостаточностью. Стоит отметить, что ПП связано с риском серьёзных осложнений, включая катетер-ассоциированные инфекции, сепсис и катетер-индуцированные тромбозы [9].

Общепризнанными методами лечения СКК являются аллотрансплантация кишечника или органокомплекса, сопровождающиеся необходимостью пожизненной иммуносупрессивной терапии, что особенно критично для детей в связи с высоким риском осложнений [10].

Среди других хирургических вмешательств при СКК можно выделить LILT (longitudinal intestinal lengthening and tailoring) и STEP (serial transverse enteroplasty). Операция STEP, впервые произведенная в 2002 году, показала обнадеживающие результаты у младенцев в возрасте до 1 года. Повторные процедуры STEP признаны осуществимыми и эффективными в нормализации энтерального питания у младенцев с СКК, что подчёркивает значимость данного подхода [2]. В случаях, когда СКК осложняется, например, формированием кишечных свищей, требуется проведение агрессивных лечебных стратегий для предупреждения тяжёлой кишечной недостаточности [11].

Операция LILT позволяет сформировать более длинный просвет кишечника по сравнению с техникой STEP. Согласно систематическому обзору S.C. Nagelkerke и соавт., LILT предпочтительнее у детей, в то время как STEP рассматривается как вторичный метод либо используется в случаях, когда выполнение LILT технически нецелесообразно [12]. Однако стоит отметить, что ни один из существующих методов не является универсальным решением, что указывает на необходимость разработки более перспективных методов терапии.

Одним из таких направлений является тканевая инженерия, применяемая для лечения СКК. Она включает использование различных экстрацеллюлярных матриц в комбинации с клеточными технологиями для создания функционального заменителя кишечника, способного снизить риск отторжения и улучшить качество жизни пациентов [13]. Современные исследования демонстрируют, что использование тканеинженерной конструкции (ТИК) может привести к восстановлению полной энтеральной автономии у некоторых пациентов с тяжёлой кишечной недостаточностью [2, 14].

Скаффолды для ТИК. В рамках тканевой инженерии особое внимание уделяется созданию синтетических или биологических каркасов, способных поддерживать рост и пролиферацию клеточных линий для формирования соответствующей микроархитектуры ткани. Важно, чтобы как синтетические каркасы (например, полигликолевая кислота, поликапролактон), так и биологические (коллагеновая губка, бесклеточный дермальный матрикс, подслизистая основа тонкой кишки) обеспечивали не только биосовместимость и механическую поддержку,

но и способствовали интеграции с окружающими тканями, что критически важно для успешной имплантации [1].

Ряд авторов модифицировали синтетические матриксы на основе полилактида и его сополимеров, улучшив их механические и биологические свойства для использования в тканевой инженерии, обеспечив лучшую среду для роста клеток по сравнению с биологическими каркасами [15, 16].

Фиброин шёлка также рассматривается как перспективный биоматериал благодаря высокой механической прочности и отличной биосовместимости [17]. Исследования показали, что фиброин может быть модифицирован для улучшения антимикробных свойств и клеточной адгезии [18]. Так, Z. Liu и соавт. создали нановолоконную конструкцию на основе фиброина шёлка методом коаксиального электроспиннинга, имплементированную рекомбинантным фактором роста эндотелия сосудов человека (VEGF) и трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) [19]. Полученная биоактивная мембрана посредством контролируемого высвобождения VEGF способствует ангиогенезу и регенерации тканей, в то время как наличие TGF- $\beta 1$ может дополнительно усилить этот процесс, способствуя дифференцировке клеток и формированию внеклеточного матрикса, что обеспечивает синергетический эффект для успешного заживления кишечника [20]. Подтверждено, что добавление VEGF и тромбоцитарного фактора роста значительно улучшает васкуляризацию и поддерживает жизнеспособность клеток в тканевых конструкциях [21]. Например, было показано, что использование декомпозированных каркасных структур может служить основой для успешного приживления и регенерации тканей [22]. Это подчёркивает возможность ангиогенеза будущего сегмента кишечника на капиллярном уровне, однако вопрос о функциональной доставке питательных веществ остаётся открытым [23].

Исследования показывают, что аллогенные децеллюляризованные биоматериалы на основе коллагенового матрикса могут эффективно имитировать кишечник, обеспечивая регенерацию тканей без рубцевания или инкапсуляции, а также способствуя снижению воспалительно-фиброзных изменений [8]. С другой стороны, биологические матриксы получают в результате децеллюляризации нативных органов, что позволяет сохранить макро- и микроархитектуру их внеклеточного матрикса, а также механические свойства, создавая оптимальные условия для колонизации клетками [22]. Такие матриксы обладают высокой биосовместимостью и могут быть использованы для создания функциональных тканей, что делает их особенно привлекательными для регенеративной медицины [24].

Различные cross-linking агенты и биологически активные компоненты способны улучшить взаимодействие клеток с матриксом коллагена и хитозана [16]. Например, хитозан благодаря своим уникальным свойствам, таким как контролируемая биodeградация и антимикроб-

ная активность, может быть использован для создания матриксов с улучшенными механическими характеристиками [25].

Современные технологии, включая 3D-печать, открывают новые горизонты для создания сложных структур матриксов, имитирующих естественные ткани более точно. Использование 3D-печати позволяет контролировать архитектуру матрикса на микро- и наноуровне, что способствует улучшению клеточной адгезии и росту [26]. I. Roegiers и соавт. разработали модель кишечника *in vitro* на основе желатин-метакрилоил-аминоэтилметакрилата (gel-MA-AEMA), характеризующуюся проницаемостью для питательных веществ и лекарственных средств [27]. Авторы показали, что морфология гидрогеля существенно влияет на реакцию клеток, что подтверждается сравнением формирования функционального монослоя клеток кишечника на плоских гидрогелевых пленках и 3D-гидрогелевых каркасах, которые сохраняют морфологическое сходство с архитектурой кишечника [28]. Результаты показали, что полученные конструкции обеспечивают адекватную проницаемость для маркерной молекулы среднего размера, что подтверждает их потенциальное применение в биомедицинских исследованиях [29].

Комбинация гидрогелей с культурой клеток Caco-2/HT29-MTX продемонстрировала высокую биосовместимость, что позволило сформировать функциональный монослой клеток через 21 день на пленках 2D-гидрогеля [30]. Это было подтверждено измерениями трансэпителиального электрического сопротивления (TEER) и иммуногистохимией, что указывает на успешное создание барьерной функции [31]. В то же время 3D-конструкции не достигли слияния в течение 35 дней, что подчёркивает важность выбора подходящей архитектуры для достижения желаемых функциональных характеристик [28]. Таким образом, полученные результаты подтверждают морфофункциональную гомологичность новых гидрогелевых систем на основе желатин-метакрилата резидуальной кишке.

Модель трансплантации. Сальник и почечная капсула являются традиционными местами для пересадки тканевых конструкций, что подтверждается исследованием A.H. Zabolian и соавт., [32] подчёркивающих, что сальник — идеальное место для имплантации тканевых конструкций благодаря своей высокой васкуляризации. Это делает его подходящим для успешного наложения кишечного анастомоза, в т. ч. при его окутывании вокруг анастомоза, что сочетает его преимущества в хирургии и тканевой инженерии. Экспозиция трансплантата в брыжейку также может быть использована, т. к. кровоснабжение брыжейки более соответствует нативной энтерогепатической циркуляции [32]. Это может обеспечить более эффективное усвоение питательных веществ, что критически важно для оценки функционирования ТИК [33]. Таким образом, выбор места имплантации играет ключевую роль в успехе тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Клеточные линии для ТИК. Вне зависимости от природы скаффолда, последний может быть заселён различными клетками, обладающими пролиферативной активностью [13]. Исторически подходы к трансплантации клеток изменились с введения клеточных суспензий непосредственно в ткани или сосудистую систему. В 1993 году в лаборатории Vacanti при Массачусетской больнице общего профиля были использованы биodeградируемые полимерные подложки с пассажем кластеров клеток, впоследствии имплантированные животным-хозяевам. Эти экспериментальные методы продемонстрировали удовлетворительные показатели жизнеспособности, пролиферации и приживления клеток, особенно энтероцитов и фетальных клеток тонкого кишечника [34].

Некоторые авторы предлагают использование клеточных линий, полученных из колоректальной аденокарциномы человека, для культивирования структур, напоминающих ворсинки, которые в дальнейшем могут дифференцироваться в энтероциты [35]. Однако ограничением этого метода является высокий потенциал злокачественности клеточных линий, ограничивающий их применение в восстановлении кишечника [36]. Чтобы решить эту проблему, исследователи обратились к плюрипотентным эмбриональным стволовым клеткам (ЭСК) как к многообещающему направлению в клеточной инженерии. ЭСК способны самоорганизовываться в 3D-структуры и органоиды, имеющие собственные крипты и ворсинки [35].

ЭСК обладают высокой способностью к самообновлению и дифференциации в различные типы клеток. Исследования показывают, что ЭСК, заселённые на децеллюляризованный матрикс, могут не мигрировать в его толщу и не инициировать линейно-специфическую дифференциацию, что ставит под сомнение их эффективность в создании тканевых структур [37]. Исследования продемонстрировали регенеративный потенциал ТИК, полученных из ЭСК. Например, N. Kopita и соавт. продемонстрировали регенерацию сегментов кишечника за счёт спонтанной интеграции органоидных структур в повреждённые участки, что приводит к восстановлению дистальной части кишечника [38]. Сопоставимых результатов добились и другие авторы [39].

Известно, что плюрипотентные стволовые клетки обладают способностью к неограниченному росту и могут дифференцироваться в клетки всех трёх зародышевых листков [40]. Это делает их идеальными кандидатами для использования в регенеративной медицине. В частности, было показано, что плюрипотентные стволовые клетки могут быть дифференцированы в ткани, напоминающие эмбриональный кишечник, обладающие как секреторной, так и абсорбционной функциями [41]. Однако, несмотря на успехи в создании таких тканей, остаются значительные препятствия для их клинического применения [8]. Например, в сформированной ткани, полученной из плюрипотентных стволовых клеток, были обнаружены мезенхимальные маркеры, такие как FOXF1 и виментин,

что указывает на наличие мезенхимального слоя. Тем не менее в этих тканях отсутствуют кровеносные сосуды и нервы, что ограничивает их функциональность и жизнеспособность при трансплантации. Также нельзя не упомянуть онкогенный потенциал и геномную нестабильность наряду с этическими и техническими проблемами их изучения [42]. Это подчёркивает необходимость разработки иных подходов, которые позволят сохранить мезенхиму вместе с эпителием, что может быть особенно важно для терапии, направленной на замещение тонкой кишки.

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) — мультипотентные клетки, широко используемые в тканевой инженерии. Они способны дифференцироваться в пределах одного зародышевого листка, например, в адипоциты, остециты и хондроциты, а также характеризуются высокой пролиферативной способностью и дифференцировкой [43]. МСК обладают иммуномодулирующими свойствами и способствуют заживлению тканей [44]. Они более доступны, чем ЭСК, а их использование в децеллюляризованных матриксах может обеспечить успешное формирование тканевых структур [45].

В контексте тканевой инженерии тонкой кишки МСК ценны благодаря своей плеiotропной секреции факторов роста, таких как VEGF, IGF-1, HGF и EGF [46]. Эти молекулы играют ключевую роль в регенерации гладкомышечного слоя и нейромышечного аппарата. При имплантации МСК на подслизистую основу кишечника, поли(гликолевую кислоту) (PGA) и коллаген I типа обеспечивается оптимальная дифференцировка клеток и прорастание эпителия [47]. Важно отметить, что МСК возможно дифференцировать из легкодоступной жировой ткани, что обеспечивает их большее удобство в клинической практике [48]. Эти клетки не только способствуют ангиогенезу, но и обладают способностью к иммуномодуляции и защите клеток от апоптоза, что делает их многофункциональными в контексте тканевой инженерии [49].

Органоиды. Методы, разработанные G.S. Evans и соавт. в начале 1990-х годов, были адаптированы для генерации TESI (тканевая инженерия тонкой кишки) *in vivo* [50]. В этом контексте клетки выделялись в виде органоидных единиц, состоящих из многоклеточных скоплений эпителия и мезенхимы, что открывает новые горизонты для создания функциональных тканей [50]. Органоидные единицы (OE) представляют собой 3D-структуры, имитирующие целый орган с его высокой степенью сложности, организации и функциональности. OE могут быть более эффективными для создания органоспецифических структур, чем традиционные методы, основанные на использовании ЭСК или МСК [51]. Кишечные органоиды стали ценными моделями для изучения регенерации кишечника благодаря их способности повторять клеточный состав и архитектуру кишечника [52]. Эти органоиды охватывают спектр типов кишечных клеток, включая стволовые клетки, клетки Панета, энтероэндокринные клетки, бокаловидные клетки, транзит-амплифицирующие

клетки и энтероциты, обеспечивая комплексную платформу для исследования регенеративных процессов [53].

S. Sugimoto и соавт. успешно доказали приживаемость и регенерацию ортотопически пересаженных ксенотрансплантатов органоидных единиц *in vivo* [54]. Авторы использовали дифференцированные органоиды толстой кишки человека, полученные с применением методики CRISPR-Cas9. Клеточным компонентом служили стволовые клетки толстой кишки (CoSCs), а реципиентом — мыши экспериментальной породы с индуцированным иммунодефицитом ($n=178$). CoSCs пересаживали ортотопически реципиентам в сформированный дефект стенки толстой кишки посредством инъекции суспензии 3–4-дневных пассажей в слизистую оболочку с дополнительной экспозицией цианакрилатным клеем. После трансплантации наблюдалось образование организованных криптоподобных структур, морфологически напоминающих слизистую оболочку толстой кишки, с ворсинками и криптами, сформированным призматическим эпителием.

Иммуногистохимический анализ подтвердил присутствие бокаловидных клеток, клеток Панета и нейроэндокринных клеток посредством специфической экспрессии маркеров GFP и LGR5; при этом около 80% клеток имели моноклональное происхождение. Несмотря на то что гистологически верифицированы участки полноценных крипт, эпителий и ворсинки, идентичные резидуальным участкам, оценка митотически активных зон в основании крипт показала низкую экспрессию Ki67 и этинилдезоксидеоксиуридина (EdU), что говорит об относительно медленной клеточной регенерации. Тем не менее авторы резюмируют, что даже пересадка ксеногенных органоидов позволяет получить структуру, морфологически схожую с нативной кишкой, что свидетельствует о высоком уровне интеграции и функциональной активности созданных структур. Кроме того, органоиды, полученные из аутообразцов пациентов, доказали регенерацию эпителиальных клеток при болезни Крона, показав изменения свойств стволовых клеток в зависимости от активности заболевания [55].

В исследовании E. Zakhem и соавт. использовалась ТИК hTEB (human tissue-engineered bowel) на основе хитозана с имплантированными гладкомышечными клетками, неиннервированные человеческими нейрональными прогениторными клетками, изолированными и дифференцированными непосредственно из тонкого кишечника. В данном контексте подразумевалась трансплантация hTEB сначала в сальник экспериментальной породе крыс (лишённых тимуса) с искусственным СКК, а затем трансплантация полученной конструкции (васкуляризация *in vivo*) непосредственно в кишечник путём наложения двух анастомозов на выключенной петле. Авторы отметили, что ТИК после эксплантации из сальника на 28-й день имела физиологический перистальтический ответ на воздействие эквивалентными растворами хлорида калия и ацетилхолина, который ингибировался атропином

и нифедипином, что обусловлено состоятельными нервно-мышечными синапсами.

Данный подход продемонстрировал значительное увеличение абсорбционной поверхности кишечника. Это увеличение абсорбционной поверхности является критически важным, поскольку оно непосредственно связано с улучшением способности кишечника усваивать питательные вещества. В результате масса тела у животных, получивших ТИК, начала восстанавливаться на неделю раньше по сравнению с контрольной группой, что указывает на более эффективное восстановление функциональности кишечника. В частности, восстановление массы тела у животных с ТИК составило 98,5% от дооперационной массы тела, в то время как контрольные животные, не получившие трансплантацию, достигли лишь 77% от исходной массы на 40-й день послеоперационного периода [56].

В более ранних сообщениях Y. Nakase и соавт. описано использование коллагеновых скаффолдов, засеянных гладкомышечными клетками (ГМК), в собачьей модели для регенерации мышечного слоя тонкой кишки [57]. В исследовании использовались как чисто коллагеновые каркасы, так и конструкции с аутологичными ГМК, выделенными из стенки желудка. Авторы отметили, что скаффолды обладали большим потенциалом для регенерации тонкой кишки, а имплантированные ГМК были морфологически верифицированы в собственной пластинке и сформировали соответствующий слой гладкой мускулатуры.

Изучена роль специфических факторов в содействии регенерации кишечника. Установлено, что C3a усиливает образование кишечных органоидов через C3aR1, вовлекая систему комплемента в модуляцию регенеративных процессов [58]. Экзосомы, полученные из жировых мезенхимальных стволовых клеток человека, продемонстрировали цитопротективные эффекты, способствуя регенерации эпителия кишечной стволовой клеткой, что подчёркивает их терапевтический потенциал для восстановления кишечника [59].

Кроме того, недавнее исследование показало влияние факторов окружающей среды, в частности гипоксии, на структуру стволовых клеток и дифференцировку кишечных органоидов [60].

Выбор оптимального клеточного продукта для заселения матрикса зависит от нескольких факторов, включая доступность клеток, их способность к дифференциации и миграции, а также конечный результат, который необходимо достичь [13]. ЭСК, несмотря на их высокую потенцию, возможно, менее предпочтительны из-за трудностей с их культивированием, дифференциацией. В то же время КСК и МСК могут предложить более практичные решения благодаря своей доступности и аналогичной способности к формированию тканевых структур [37].

Таким образом, выбор оптимального клеточного компонента для создания прототипов тканевых инженерных конструкций в основном представлен мезенхимальными

стволовыми клетками, что связано с их уникальными свойствами и возможностями для применения в клинической практике [45]. Важно отметить, что активированные адипоциты, которые также могут быть источником МСК, способны производить множество ангиогенных факторов, что дополнительно усиливает их роль в тканевой инженерии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в регенерации кишечника достигнут существенный прогресс благодаря применению стволовых клеток, органоидов и регуляторов сигнальных путей, что способствует восстановлению тканей и функций кишечника. Применение органоспецифических клеток от самого пациента в тканевой инженерии позволяет обеспечить персонализированный подход к лечению СКК. Используя эти передовые методы, индивидуальные планы реабилитации кишечника могут быть адаптированы для каждого пациента. Совершенствуя синтетические и биологические скаффолды, методики дифференцировки плюрипотентных, мультипотентных стволовых клеток и органоидных структур в сочетании с глубоким пониманием задействованных молекулярных путей, можно достичь многообещающих перспектив для разработки новых подходов лечения СКК.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.И.М. — проведение исследования, работа с данными, написание черновика, пересмотр и редактирование рукописи; С.С.Ю. — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; Л.А.И. — проведение исследования, работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; Д.К.В. — работа с данными, написание черновика, пересмотр и редактирование рукописи. М.В.А. — написание черновика, редактирование рукописи. Д.И. Халилов — написание черновика, редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Evstratova ES, Shegai PV, Popov SV, et al. Modern possibilities of regenerative medicine: biofabrication of hollow organs. *Bulletin of Transplantology and artificial Organs*. 2019;21(2):92–103. doi: 10.15825/1995-1191-2019-2-92-103 EDN: BUTTLJ
2. Rodríguez-Montes J. Surgical options in short bowel syndrome. *Journal of Paediatric Care Insight*. 2016;1(1):1–5. doi: 10.24218/jpci.2016.01
3. Tropina EP. Regional experience in managing patients with short bowel syndrome. *University Therapeutic Bulletin*. 2024;6(1):5–13. doi: 10.56871/UTJ.2024.76.28.001 EDN: EFBNOJ
4. Akhmetzyanov FSH, Valiev NA, Egorov VI, et al. Clinical cases of surgical treatment of intestinal infarction caused by acute violation of mesenteric circulation in combination with colon cancer. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(4):708–711. doi: 10.17816/KMJ2018-708 EDN: LXDDUT
5. Nikonov EL, Chubarova A, Averyanova YuV, et al. Short bowel syndrome in children. The current state of the problem and treatment of patients in

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена в соответствии с процедурой fast-track. В рецензировании участвовали три внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: N.I.M.: investigation, data curation, writing—original draft, writing—review & editing; S.S.Yu.: data curation, writing—review & editing; L.A.I.: investigation, data curation, writing—review & editing; D.K.V.: data curation, writing—original draft, writing—review & editing; M.V.A.: writing—original draft, writing—review & editing; D.I.Kh.: writing—original draft, writing—review & editing. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: Not applicable.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the fast-track procedure. The review process involved three external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

Russia. *Evidence-based gastroenterology*. 2020;9(3):5–15. doi: 10.17116/dokgastro202090315

6. Carroll RE, Benedetti E, Schowalter JP, Buchman AL. Management and Complications of Short Bowel Syndrome: an Updated Review. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(7):40. doi: 10.1007/s11894-016-0511-3 EDN: ODWEWF

7. Schaefer JT, Schulz-Heise S, Rueckel A, et al. Frequency and impact of enteric hyperoxaluria in pediatric short bowel syndrome: a retrospective single centre study. *Front Pediatr*. 2023;11:1157696. doi: 10.3389/fped.2023.1157696 EDN: PMWOPW

8. Nasibullin IM, Khasanov RR, Pavlov VN, et al. Modern methods of short bowel syndrome treatment. *Bashkortostan Medical Journal*. 2023;18(6):86–91. EDN: JWSONO

9. Wu J, Tang Q, Feng Y, et al. Nutrition assessment in children with short bowel syndrome weaned off parenteral nutrition: a long-term follow-up study. *J Pediatr Surg*. 2007;42(8):1372–1376. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.03.036

10. Nayyar NS, McGhee W, Martin D, et al. Intestinal transplantation in children: a review of immunotherapy regimens. *Pediatric Drugs*. 2011;13:149–159. doi: 10.2165/11588530-000000000-00000
11. Kopczynska M, Carlson G, Teubner A, et al. Long-term outcomes in patients with intestinal failure due to short bowel syndrome and intestinal fistula. *Nutrients*. 2022;14(7):1449. doi: 10.3390/nu14071449 EDN: ELWHEV
12. Nagelkerke SC, Van Poelgeest MY, Wessel LM, et al. Bowel lengthening procedures in children with short bowel syndrome: a systematic review. *Eur J Pediatr Surg*. 2022;32(04):301–309. doi: 10.1055/s-0041-1725187
13. Clevers H, Conder RK, Li VS, et al. Tissue-engineering the intestine: the trials before the trials. *Cell stem cell*. 2019;24(6):855–859. doi: 10.1016/j.stem.2019.04.018
14. Muff JL, Sokolovski F, Walsh-Korb Z, et al. Surgical treatment of short bowel syndrome—the past, the present and the future, a descriptive review of the literature. *Children*. 2022;9(7):1024. doi: 10.3390/children9071024
15. Herath M, Speer AL. Bioengineering of Intestinal Grafts. *Gastroenterol Clin*. 2024;53(3):461–472. doi: 10.1016/j.gtc.2023.12.006 EDN: GFVJSK
16. Grandi F, Stocco E, Barbon S, et al. Composite scaffolds based on intestinal extracellular matrices and oxidized polyvinyl alcohol: a preliminary study for a new regenerative approach in short bowel syndrome. *Biomed Res Int*. 2018;2018(1):7824757. doi: 10.1155/2018/7824757
17. Franck D, Chung YG, Coburn J, et al. In vitro evaluation of bi-layer silk fibroin scaffolds for gastrointestinal tissue engineering. *J Tissue Eng*. 2014;5:2041731414556849. doi: 10.1177/2041731414556849;PMCID
18. Heichel DL, Burke KA. Dual-Mode Cross-Linking Enhances Adhesion of Silk Fibroin Hydrogels to Intestinal Tissue. *ACS Biomater Sci Eng*. 2019;5(7):3246–3259. doi: 10.1021/acsbomaterials.9b00786
19. Liu Z, Rütten S, Buhl EM, et al. Development of a Silk Fibroin-Small Intestinal Submucosa Small-Diameter Vascular Graft with Sequential VEGF and TGF- β 1 Inhibitor Delivery for In Situ Tissue Engineering. *Macromol Biosci*. 2023;23(9):e2300184. doi: 10.1002/mabi.202300184
20. Nazarnezhad S, Baines F, Kim HW, et al. Electrospun nanofibers for improved angiogenesis: promises for tissue engineering applications. *Nanomaterials*. 2020;10(8):1609. doi: 10.3390/nano10081609 EDN: FYQUSJ
21. Cho SJ, Nam H, An T, Lim G. Replicable and shape-controllable fabrication of electrospun fibrous scaffolds for tissue engineering. *J Nanosci Nanotechnol*. 2012;12(12):9047–9050. doi: 10.1166/jnn.2012.6758
22. McCullen SD, Ramaswamy S, Clarke LI, Gorga RE. Nanofibrous composites for tissue engineering applications. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2009;1(4):369–390. doi: 10.1002/wnan.39
23. Huang J, Ren Y, Wu X, Li Z, Ren J. Gut bioengineering promotes gut repair and pharmaceutical research: a review. *J Tissue Eng*. 2019;10:2041731419839846. doi: 10.1177/2041731419839846 EDN: XARWDM
24. Grandi F, Stocco E, Barbon S, et al. Composite scaffolds based on intestinal extracellular matrices and oxidized polyvinyl alcohol: a preliminary study for a new regenerative approach in short bowel syndrome. *Biomed Res Int*. 2018;2018(1):7824757. doi: 10.1155/2018/7824757
25. Yao D, Li M, Wang T, et al. Viscoelastic Silk Fibroin Hydrogels with Tunable Strength. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021;7(2):636–647. doi: 10.1021/acsbomaterials.0c01348 EDN: GFGSQG
26. Zakhem E, Raghavan S, Gilmont RR, Bitar KN. Chitosan-based scaffolds for the support of smooth muscle constructs in intestinal tissue engineering. *Biomaterials*. 2012;33(19):4810–4817. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.03.051
27. Roegiers I, Gheysens T, Minsart M, et al. GelMA as scaffold material for epithelial cells to emulate the small intestinal microenvironment. *Sci Rep*. 2025;15(1):8214. doi: 10.1038/s41598-024-81533-5 EDN: VBITZD
28. Maes L, Szabó A, Van Haevermaete J, et al. Digital light processing of photo-crosslinkable gelatin to create biomimetic 3D constructs serving small intestinal tissue regeneration. *Biomater Adv*. 2025;214232. doi: 10.1016/j.bioadv.2025.214232 EDN: XYSDJC
29. Mayoral I, Bevilacqua E, Gómez G, et al. Tissue engineered in-vitro vascular patch fabrication using hybrid 3D printing and electrospinning. *Materials Today Bio*. 2022;14:100252. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100252 EDN: YWHEVI
30. Dosh RH, Essa A, Jordan-Mahy N, et al. Use of hydrogel scaffolds to develop an in vitro 3D culture model of human intestinal epithelium. *Acta biomaterialia*. 2017;62:128–143. doi: 10.1016/j.actbio.2017.08.035
31. Macedo MH, Martínez E, Barrias CC, Sarmiento B. Development of an improved 3D in vitro intestinal model to perform permeability studies of paracellular compounds. *Front bioengineer biotechnol*. 2020;8:524018. doi: 10.3389/fbioe.2020.524018 EDN: LGIYDF
32. Zabolian AH, Rostami M, Eftekhazadeh S, et al. In Vivo Colon Regeneration: from Decellularization to In Vivo Implantation in a Rat Model Using the Body as a Natural Bioreactor. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. 2021;1–1. doi: 10.1007/s40883-021-00195-1
33. Di Nicola V. Omentum a powerful biological source in regenerative surgery. *Regenerat Ther*. 2019;11:182–191. doi: 10.1016/j.reth.2019.07.008 EDN: WRMZEL
34. Organ GM, Mooney DJ, Hansen LK, et al. Enterocyte transplantation using cell-polymer devices to create intestinal epithelial-lined tubes. *Transplant Proc*. 1993;25(1 Pt 2):998–1001.
35. Liu T, Gu J, Fu C, Su L. Three-Dimensional Scaffolds for Intestinal Cell Culture: Fabrication, Utilization, and Prospects. *Tissue Eng Part B Rev*. 2024;30(2):158–175. doi: 10.1089/ten.teb.2023.0124 EDN: QHVCLF
36. Ricci C, Azimi B, Panariello L, et al. Assessment of electrospun poly(ϵ -caprolactone) and poly(lactic acid) fiber scaffolds to generate 3D in vitro models of colorectal adenocarcinoma: a preliminary study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9443. doi: 10.3390/ijms24119443 EDN: PDEZSZ
37. Finkbeiner SR, Freeman JJ, Wieck MM, et al. Generation of tissue-engineered small intestine using embryonic stem cell-derived human intestinal organoids. *Biology open*. 2015;4(11):1462–1472. doi: 10.1242/bio.013235
38. Konuma N, Wakabayashi K, Matsumoto T, et al. Mouse embryonic stem cells give rise to gut-like morphogenesis, including intestinal stem cells, in the embryoid body model. *Stem Cells Dev*. 2009;18(1):113–126. doi: 10.1089/scd.2008.0045
39. Xu J, Wang X, Chen J, et al. Embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells promote colon epithelial integrity and regeneration by elevating circulating IGF-1 in colitis mice. *Theranostics*. 2020;10(26):12204. doi: 10.7150/thno.47683 EDN: LBSVMR
40. Benhaddou S, Ribeiro-Parenti L, Vaugrente A, et al. Development of rat organoids to study intestinal adaptations after Roux-en-Y Gastric Bypass. *bioRxiv*. 2024;1–12. doi: 10.1101/2024.02.24.581868
41. Elçin YM. Stem Cells and Tissue Engineering. In: *Biomaterials. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 553. Hasirci N, Hasirci V, editors. MA: Springer; 2004. doi: 10.1007/978-0-306-48584-8_23 EDN: MCMGSJ
42. Eicher AK, Kechele DO, Sundaram N, et al. Functional human gastrointestinal organoids can be engineered from three primary germ layers derived separately from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2022;29(1):36–51. doi: 10.1016/j.stem.2021.10.010 EDN: IOYLQQ
43. Zhou S, Chen S, Jiang Q, Pei M. Determinants of stem cell lineage differentiation toward chondrogenesis versus adipogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76:1653–1680. doi: 10.1007/s00018-019-03017-4 EDN: JLNLJG
44. Czerwiec K, Zawrzykraj M, Deptuła M, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Basic Research and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3888. doi: 10.3390/ijms24043888;PMCID EDN: WHMVLJ
45. Rana D, Zreiqat H, Benkirane-Jessel N, et al. Development of decellularized scaffolds for stem cell-driven tissue engineering. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2017;11(4):942–965. doi: 10.1002/term.2061 EDN: YVWVWZ
46. Manieri NA, Mack MR, Himmelrich MD, et al. Mucosally transplanted mesenchymal stem cells stimulate intestinal healing by promoting angiogenesis. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3606–3618. doi: 10.1172/JCI81423
47. Hori Y, Nakamura T, Kimura D, et al. Experimental study on tissue engineering of the small intestine by mesenchymal stem cell seeding. *J Surg Res*. 2002;102(2):156–160. doi: 10.1006/jsre.2001.6294
48. Biniyaz F, Stoian A, Haykal S. Adipose-derived stem cells: angiogenic potential and utility in tissue engineering. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2356. doi: 10.3390/ijms25042356 EDN: ZUMTKT

49. Hori Y, Nakamura T, Kimura D, et al. Experimental study on tissue engineering of the small intestine by mesenchymal stem cell seeding. *J Surg Res.* 2002;102(2):156–160. doi: 10.1006/jsre.2001.6294
50. Evans GS, Flint N, Somers AS, et al. The development of a method for the preparation of rat intestinal epithelial cell primary cultures. *J Cell Sci.* 1992;101(1):219–231. doi: 10.1242/jcs.101.1.219
51. Sprangers J, Zaalberg IC, Maurice MM. Organoid-based modeling of intestinal development, regeneration, and repair. *Cell Death & Differentiation.* 2021;28(1):95–107. doi: 10.1038/s41418-020-00665-z EDN: YAIKHL
52. Oda M, Hatano Y, Sato T. Intestinal epithelial organoids: regeneration and maintenance of the intestinal epithelium. *Curr Opin Genet Dev.* 2022;76:101977. doi: 10.1016/j.gde.2022.101977 EDN: FNCJUS
53. Wang Y, Lin H, Zhao L, et al. Standard: Human intestinal organoids. *Cell Regeneration.* 2023;12(1):23. doi: 10.1186/s13619-023-00168-5 EDN: BFXBJK
54. Sugimoto S, Ohta Y, Fujii M, et al. Reconstruction of the human colon epithelium in vivo. *Cell stem cell.* 2018;22(2):171–176. doi: 10.1016/j.stem.2017.11.012
55. Khoramjoo SM, Kazemifard N, Baradaran Ghavami S, et al. Overview of three proliferation pathways (Wnt, Notch, and Hippo) in intestine and immune system and their role in inflammatory bowel diseases (IBDs). *Front Med.* 2022;9:865131. doi: 10.3389/fmed.2022.865131 EDN: METCCG
56. Zakhem E, Tamburrini R, Orlando G, et al. Transplantation of a Human Tissue-Engineered Bowel in an Athymic Rat Model. *Tissue Eng Part C Methods.* 2017;23(11):652–660. doi: 10.1089/ten.tec.2017.0113
57. Nakase Y, Nakamura T, Kin S, et al. Endocrine cell and nerve regeneration in autologous in situ tissue-engineered small intestine. *J Surg Res.* 2007;137(1):61–68. doi: 10.1016/j.jss.2006.06.019
58. Matsumoto N, Satyam A, Geha M, et al. C3a Enhances the Formation of Intestinal Organoids through C3aR1. *Front Immunol.* 2017;8:1046. doi: 10.3389/fimmu.2017.01046
59. Yu H, Yang X, Xiao X, et al. Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes protect mice from DSS-induced inflammatory bowel disease by promoting intestinal-stem-cell and epithelial regeneration. *Aging and disease.* 2021;12(6):1423. doi: 10.14336/AD.2021.0601 EDN: QAABBW
60. Lan X, Qiu P, Mou C. Hypoxia impacts small intestinal organoid stemness and differentiation. *bioRxiv.* 2023. doi: 10.1101/2023.12.30.573689

ОБ АВТОРАХ

*** Насибуллин Ильдар Марсович**, канд. мед. наук, доцент, каф. топографической анатомии и оперативной хирургии; адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0001-6578-8909; eLibrary SPIN: 7691-5488; e-mail: nim_76@mail.ru

Лебедева Анна Ивановна, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая, отдел морфологии ВЦГПХ; ORCID: 0000-0002-9170-2600; eLibrary SPIN: 3707-3712; e-mail: jeol02@mail.ru

Данилко Ксения Владимировна, канд. мед. наук, доцент, заведующая, лаб. клеточных культур; ORCID: 0000-0002-4374-2923; eLibrary SPIN: 9874-8619; e-mail: kse-danilko@yandex.ru

Маркелов Виталий Андреевич, магистр, младший научный сотрудник, лаб. клеточных культур; ORCID: 0000-0002-0663-7219; eLibrary SPIN: 2823-8548; e-mail: i@vitaliy-markelov.ru

Халилов Данил Ильмирович, студент, VI курс, лечебный факультет; ORCID: 0009-0000-2946-7710; eLibrary SPIN: 7499-6176; e-mail: halilovdani2001@yandex.ru

AUTHORS INFO

*** Ildar M. Nasibullin**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Depart. of Topographic Anatomy and Operative Surgery; address: 3 Lenin st, Ufa, Russia, 450008; ORCID: 0000-0001-6578-8909; eLibrary SPIN: 7691-5488; e-mail: nim_76@mail.ru

Anna I. Lebedeva, Dr. Sci. (Biology), Leading Research Associate, Head, Depart. of Morphology of the VTSGPH; ORCID: 0000-0002-9170-2600; eLibrary SPIN: 3707-3712; e-mail: jeol02@mail.ru

Ksenia V. Danilko, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Head, Lab. of Cell Cultures; ORCID: 0000-0002-4374-2923; eLibrary SPIN: 9874-8619; e-mail: kse-danilko@yandex.ru

Vitaly A. Markelov, Master's Degree, Junior Research Associate, Lab. of Cell Cultures; ORCID: 0000-0002-0663-7219; eLibrary SPIN: 2823-8548; e-mail: i@vitaliy-markelov.ru

Danil I. Khalilov, Student, 6th year, Faculty of Medicine; ORCID: 0009-0000-2946-7710; eLibrary SPIN: 7499-6176; e-mail: halilovdani2001@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author