

И.М. Насибуллин¹, Р.Р. Хасанов^{1,2}, В.Н. Павлов¹, И.Ш. Ахатов¹,
А.А. Бакиров¹, О.Р. Шангина¹, А.И. Лебедева¹, К.В. Данилко¹, С.В. Пятницкая¹,
Т.И. Биккузин¹, И.А. Хазиев¹, В.А. Маркелов¹, А.А. Зайнуллин¹, Д.И. Халилов¹

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа, Россия

²Клиника детской хирургии Медицинского факультета Мангейм
Университета Гайдельберг, г. Гайдельберг, Германия

Синдром короткой кишки (СКК) – патологическое состояние нарушения пищеварения, возникающее вследствие уменьшения площади функционально активного кишечного эпителия в результате резекции значительной части тонкой кишки. СКК проявляется мальабсорбцией и мальдигестией, а также нарушением гомеостаза, которые приводят к высокой инвалидизации и смертности. Нахождение пациентов на парентеральном питании влечет за собой и экономические убытки (по разным оценкам свыше 200 тысяч рублей в месяц), в том числе связанные с регулярной заменой порт-систем, приобретением и хранением питания. У пациентов отмечается высокая смертность вследствие печеночной недостаточности и катетер-ассоциированного сепсиса.

Среди хирургических вмешательств по поводу СКК выделяют операции снижения кишечного транзита и операции увеличения длины кишечника, а также трансплантационные методики. Однако все они имеют ряд существенных недостатков, таких как низкий процент восстановления полного энтерального питания, высокая частота послеоперационных осложнений и летальных исходов, дорогостоящие трансплантационные методики, хирургические манипуляции и применение пожизненной иммуносупрессивной терапии и т.д.

Проведен анализ методов восстановления кишечника при СКК на современном этапе, в том числе с использованием ткане-инженерных технологий. Перспективным направлением является тканевая инженерия тонкой кишки, которая является инновационным методом лечения пациентов с СКК.

Ключевые слова: синдром короткой кишки (СКК), трансплантация кишечника, тканевая инженерия, клеточная инженерия.

I.M. Nasibullin, R.R. Khasanov, V.N. Pavlov, I.Sh. Akhatov,
A.A. Bakirov, O.R. Shangina, A.I. Lebedeva, K.V. Danilko, S.V. Pyatnitskaya,
T.I. Bikkuzin, I.A. Khaziev, V.A. Markelov, A.A. Zainullin, D.I. Khalilov
MODERN METHODS OF SHORT BOWEL SYNDROME TREATMENT

Short bowel syndrome (SBS) is a pathological condition that occurs due to a lack of functionally active intestinal epithelium due to congenital absence or subsequent loss of part of it, often resulting from massive surgical resection of the small intestine, which leads to chronic intestinal insufficiency, manifested by malabsorption, maldigestion, malnourishment and homeostasis disorders leading to high disability and mortality. Among other things, the presence of patients on parenteral feeding entails economic losses (according to various estimates, over 200 thousand rubles per month), including those associated with regular replacement of port systems, purchase and storage of food. High mortality rate remains due to liver failure and catheter-associated sepsis.

Among surgical interventions for SBS, operations to reduce intestinal transit and operations to increase the length of the intestine are carried out, as well as transplantation techniques. However, all of them have a number of significant disadvantages, such as a small percentage of restoration of full enteral nutrition, high frequency of postoperative and fatal outcomes, expensive transplantation techniques, surgical manipulations and lifelong immunosuppressive therapy.

Methods of intestinal repair in SBS at the present stage, including tissue engineering techniques, have been analyzed. A promising area is tissue engineering of the small intestine, which is an innovative method of treating patients with SBS.

Key words: short bowel syndrome (SBS), intestinal transplantation, tissue engineering, cellular engineering.

Синдром короткой кишки (СКК) – патологическое состояние нарушения пищеварения, возникающее вследствие уменьшения площади функционально активного кишечного эпителия в результате резекции значительной части тонкой кишки. Наиболее распространенными причинами СКК у новорожденных являются операции по поводу врожденной атрезии тонкой кишки, мальротации и гастрошизиса. У взрослых причинами могут быть неспецифический язвенный колит и гранулематоз – болезнь Крона, кишечная непроходимость, инфаркт кишки, радиационные повреждения [3,6].

Синдром короткой кишки развивается в результате обширной резекции тонкой кишки, проведенной при оперативном лечении вро-

жденных пороков развития и заболеваний кишечника. Данное заболевание приводит к хронической кишечной недостаточности, проявляющейся мальабсорбцией и мальдигестией и нарушением гомеостаза. У пациентов отмечается диарея, изменение бактериальной флоры кишечника, дефицит витаминов, дисбаланс электролитов и снижением массы тела, что обуславливает необходимость применения постоянного парентерального питания (ПП). В настоящее время ведение пациентов с указанной патологией включает в себя парентеральное восполнение потерь жидкости и электролитов с постоянной энтеральной поддержкой [2,7]. Однако тактика длительного ПП имеет известные последствия, в частности поражение печени, развивающееся вследствие

потери гепатопротекторного эффекта энтерального питания, что может привести к тяжелому стеатозу, холестазу, прогрессирующему фиброзу и, в конечном итоге, циррозу [1,4]. Не исключаются осложнения, связанные с ПП, такие как катетер-ассоциированный сепсис и катетер-индуцированные тромбоэмболии. Выживаемость детей с СКК колеблется от 73 до 89%, что делает СКК одним из самых тяжелых состояний в младенчестве и в детском возрасте. В отдаленном периоде выживаемость пациентов с остатком тонкой кишки менее 50 см не превышает 45%. Энтеральное питание крайне важно для выживания таких пациентов в долгосрочной перспективе. Так, 5-летняя выживаемость пациентов с СКК, которые полностью перешли на энтеральное питание в течение 2,5 года, составила 95%, тогда как выживаемость пациентов, которые находились только на ПП, составила 52%. Необходимо отметить, что, несмотря на многолетний опыт лечения синдрома короткой кишки, современная терапия в основном имеет поддерживающий характер [4,5].

Среди хирургических вмешательств по поводу ССК традиционно выделяют операции, заключающиеся в уменьшении кишечного транзита, и операции по увеличению длины кишечника. К первой группе операций относятся создание противоперистальтических (развернутых) сегментов тонкой кишки, заключающиеся в интерпозиции толстой кишки между концами энтеротомированной тонкой кишки, создание искусственных клапанов в тонкой кишке и петель-карманов из тонкой кишки [5]. В последнее время наиболее оправданными считаются операции удлинения кишечника, подразумевающие как продольное кишечное удлинение-сшивание (Longitudinal intestinal lengthening and tailoring – LILT), так и поперечно-серийную энтеропластику (serial transverse enteroplasty – STEP) [2,3].

Также необходимо отметить трансплантационные методики, а также применение различных тканеинженерных конструкций как наиболее современных и часто упоминаемых в современной литературе [3,28]. В настоящее время трансплантация кишки представляет собой крайне дорогостоящую хирургическую манипуляцию вследствие высокой иммуногенности трансплантатов, наибольшей частоты интра- и послеоперационных осложнений с длительной реабилитацией и применением пожизненной иммуносупрессивной терапии, что обуславливает у большинства пациентов развитие инфекционных осложнений и реакций «трансплантат против хозяина»

[7,8,29,30]. Поэтому открытие в трансплантационной методике принципиально нового альтернативного подхода к технологии тканевой инженерии, подразумевающей создание персонифицированной тканеинженерной конструкции с последующей имплантацией функционального слоя кишечника и позволяющей получать функционально значимые слои кишечной трубки, в настоящее время представляет собой наиболее перспективное направление, а использование при этом органоспецифических клеток самого пациента позволяет реализовать персонифицированный подход [32-34].

Тканевая инженерия включает в себя создание трехмерных структур, состоящих из клеток и экстрацеллюлярных матриц с целью восстановления анатомических и функциональных характеристик кишки [9,31,34].

В настоящее время в тканевой инженерии используется множество разных каркасов, таких как бесклеточный дермальный матрикс [34], подслизистая основа тонкого кишечника [35], коллагеновая губка [36] или полигликолевая кислота [37] и каркасов на основе хитозана, фиброина шелка, спидроина. В большинстве работ заявлено, что имплантированный в организм аллогенный децеллюляризированный биоматериал, созданный на основе коллагенового матрикса, может служить полноценным биомиметиком для удлинения кишки. Известно, что аллогенный биоматериал является стимулятором регенерации и утилизируется определенными макрофагами, при этом обеспечивает селективный рост тканей на месте имплантации без признаков рубцевания или инкапсуляции, а также без развития поствоспалительных фиброзных и дегенеративных дистрофических изменений в тканях [38].

Также используются методики, заключающиеся в выделении органоспецифических культур стволовых клеток с последующей дифференцировкой мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток, посаженных на различные матрицы, что объясняет перспективы замещения функции кишечника *in vivo* функционально полноценными тканями данного генеза [32,33].

Автором одного из ранних экспериментов по созданию и трансплантации тканеинженерной тонкой кишки *in vivo* был Grikscheit et al. (2001). Каркасный полимер, изготовленный из нетканой полигликолевой кислоты, был сформирован в трубочки диаметром 1 см.

Один из наиболее ранних экспериментов по созданию функционально активного участка кишки *in vitro* проведен Aldhous et al. (2001). В

данном эксперименте путем дуоденальной биопсии выделены эпителиальные клетки кишечника с участком собственной пластинки слизистой. Энтероциты подвергались культивации на ее коллагеновом матриксе и аллогенных В-лимфоцитах, трансформированных вирусом Эпштейна–Барра (Aldhous et al., 2001). В опыте жизнеспособность клеток в культуре *in vitro* составила неделю. Среди значимых аутокринных факторов выделены цитокины IL-10 и IL-1ra, последний из которых продуцируется клетками собственной пластинки слизистой, увеличение концентрации которого в перспективе будет способствовать поддержанию тканеинженерной конструкции в течение более длительного времени.

Исследовательской группой R.H. Dosh et al (2017) описан эксперимент по восстановлению тонкой кишки с использованием клеточных линий Сасо-2 и HT29-MTX аденокарциномы толстой кишки человека. С помощью их культивирования на гидрогелевых основах образовались ворсиноподобные структуры, претерпевающие последующую дифференцировку в энтероциты [6]. Отрицательной стороной метода является высокая степень злокачественности выращиваемого слоя, в связи с этим применение данных клеточных линий для репарации и регенерации тонкой кишки резко ограничено [3].

Одним из перспективных направлений клеточной инженерии является использование плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), имеющих возможности дифференцировки в клеточные структуры кишечного генеза и органоиды [7-8], представляющие собой самоорганизующиеся трехмерные структуры с высокоскладчатой структурой крипт и ворсин, образующих полую структуру из клеток различной степени дифференцировки. В исследовании Watanabe S. et al., проведенном в 2021 году, демонстрируется регенерация участка кишки благодаря самостоятельному присоединению структур к поврежденной области с восстановлением ее дистальной части. Успешное приживление органоидов у мышей продемонстрировано в публикациях Shaker et al. (2012), Liu et al. (2016). Группа J. Vacanti et al. сообщила о создании функционального участка кишечника с использованием кишечных органоидов, выращенных экспериментально у новорожденных крыс [9]. Среди явных недостатков метода отмечены: неспособность имитировать биомеханические силы в естественных условиях, ограничение лекарственной доставки, невозможность изучения проницаемости. Помимо того, ограни-

чительным в применении метода звеном являются этические аспекты использования эмбрионов человека для получения из них ЭСК, применение которых, как известно, сопряжено с высоким риском онкогенности и порождает большие этические споры [9,29].

Использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) частично решило проблему применения клеток. Эти клетки были дифференцированы в энтероциты с использованием различных факторов роста. Исследователи обнаружили, что энтероциты, полученные из ИПСК, имели более высокий уровень экспрессии и активности карбоксилэстеразы, чем клетки Сасо-2, которые часто используются в исследованиях энтероцитов.

Эти результаты свидетельствуют о том, что ИПСК могут быть эффективным источником энтероцитов, которые более точно моделируют тонкую кишку человека. Это может иметь важное значение для исследований заболеваний кишечника и разработки новых терапевтических стратегий.

Несмотря на эти перспективы, такое использование ИПСК все еще является исследовательским направлением и требует дальнейших исследований и оптимизации технологий дифференциации, прежде чем эти клетки могут быть применены в клинической практике.

Также экспериментально установлена возможность дифференцировки клеточно-тканевых линий кишечного генеза из мезенхимальных стволовых клеток (ММСК). Среди преимуществ данного способа отмечена способность к многолинейным детерминациям, стимулирование ангиогенеза, антиапоптозный эффект, противовоспалительное действие, выработка факторов роста, иммуносупрессия и нейропротекция [18,20-22]. Велика терапевтическая ценность метода в лечении колита [24], в том числе в человеческой популяции [24-25]. По результатам исследования после инфузии аутогенных ММСК пациентам (n=10) с болезнью Крона с исходной медианой по индексу активности болезни Крона (CDAI = {224-378}) у 30% отмечалось его снижение более чем на 70 пунктов [24]. В другом исследовании (n=15) у испытуемых на 42-й день CDAI снизился с 370 до 203 (P <0,0001). Средние баллы показателя снижались после каждой инфузии МСК (370 до введения, 269 на 7-й день, 240 на 14-й день, 209 на 21-й день, 182 на 28-й день и 203 на 42-й день) [20,21,22,25].

Таким образом, на сегодняшний день существует большое количество различных методов выращивания участка кишки, в том

числе и разработка тканеинженерной тонкой кишки. Однако все они имеют собственные ограничения, которые либо не позволяют полноценно восстановить функциональные слои кишечника, либо их введение в организм сопряжено с риском канцерогенеза, либо приме-

нение ограничено этико-правовыми аспектами [19,23]. Поэтому для определения эффективности и безопасности тканеинженерной тонкой кишки перед ее широким внедрением в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования и клинические испытания.

Сведения об авторах статьи:

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0001-6578-8909. E-mail: nim_76@mail.ru.

Хасанов Расуль Ринатович – д.м.н., профессор, детский хирург клиника детской хирургии Медицинского факультета Мангейм Университета Гайдельберг. Адрес: г. Гайдельберг, Германия. ORCID: 0000-0002-3681-2751. E-mail: Rasul222@mail.ru.

Павлов Валентин Николаевич – академик РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0003-2125-489. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.

Ахатов Искандер Шаукатович – д.ф.н., профессор, проректор по научной и международной деятельности ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0003-4772-2302. E-mail: protectornir@bashgmu.ru.

Бакиров Анвар Акрамович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0009-0004-3557-3359.

Шангина Ольга Радмировна – д.б.н., профессор, зав. лабораторией консервации тканей ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0003-1686-1254. E-mail: aloolga@mail.ru.

Лебедева Анна Ивановна – д.б.н., профессор, зав. отделом морфологии ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-9170-2600. E-mail: jeol02@mail.ru.

Данилко Ксения Владимировна – к.м.н., доцент, заведующая лабораторией клеточных культур Института Фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-4374-2923. E-mail: kse-danilko@yandex.ru.

Пятницкая Светлана Викторовна – старший научный сотрудник лаборатории клеточных культур Института Фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-4317-8146. E-mail: pyatnickaya27@mail.ru.

Биккузин Тимур Ильдусович – старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-3952-7008. E-mail: nbvnext00@yandex.ru.

Хазиев Илшат Айратович – врач-хирург ГБУЗ РБ ГКБ №18. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Блюхера, 3. ORCID: 0009-0007-0651-4554. E-mail: haziev-1997@mail.ru.

Маркелов Виталий Андреевич – магистр, младший научный сотрудник лаборатории клеточных культур Института Фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-0663-7219. E-mail: i@vitaliy-markelov.ru.

Зайнуллин Артем Артурович – студент 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0003-1581-7120. E-mail: artem.z011@mail.ru.

Халилов Данил Ильмирович – студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0099-0008-9286-168. E-mail: halilovdani12001@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Ladefoged K, Jarnum S. Long-term parenteral nutrition. Br Med J. 1978 Jul 22;2 (6132):262-6. doi: 10.1136/bmj.2.6132.262. PMID: 98199; PMCID: PMC1606366.
- M.E. McMellen, D. Wakeman, S.W. Longshore, L.A. McDuffie, B.W. Warner, Growth factors: possible roles for clinical management of the short bowel syndrome, Semin. Pediatr. Surg. 19 (1) (2010) 35–43.
- Dianjun Qi, Wen Shi, Adrian R. Black, Mitchell A. Kuss, Xining Pang, Yini He, Bing Liu, Bin Duan, Repair and regeneration of small intestine: A review of current engineering approaches, Biomaterials.
- P.B. Jeppesen, Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome, JPEN, J. Parenter. Enteral Nutr. 38 (1 Suppl) (2014) 45S–52S.
- T. Nakamura, T. Sato, Advancing intestinal organoid technology toward regenerative medicine, Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 5 (1) (2017) 51–60.
- R.H. Dosh, A. Essa, N. Jordan-Mahy, C. Sammon, C.L. Le Maitre, Use of hydrogel scaffolds to develop an in vitro 3D culture model of human intestinal epithelium, Acta Biomater. 62 (2017) 128–143.
- S. Ogaki, N. Shiraki, K. Kume, S. Kume, Wnt and Notch signals guide embryonic stem cell differentiation into the intestinal lineages, Stem Cell. 31 (6) (2013) 1086–1096.
- C.L. Watson, M.M. Mahe, J. Munera, J.C. Howell, N. Sundaram, H.M. Poling, J.I. Schweitzer, J.E. Vallance, C.N. Mayhew, Y. Sun, G. Grabowski, S.R. Finkbeiner, J.R. Spence, N.F. Shroyer, J.M. Wells, M.A. Helmrath, An in vivo model of human small intestine using pluripotent stem cells, Nat. Med. 20 (11) (2014) 1310–1314.
- Liu Y, Wang Y, Chakroff J, et al. Production of Tissue-Engineered Small Intestine in Rats with Different Ages of Cell Donors. Tissue engineering. Part A. 2019 Jun; 25(11-12):878-886. DOI: 10.1089/ten.tea.2018.0226. PMID: 30284958; PMCID: PMC6590728.
- Brevini TA, Gandolfi F. Parthenotes as a source of embryonic stem cells. Cell Prolif. 2008 Feb; 41 Suppl 1(Suppl 1):20-30. doi: 10.1111/j.1365-2184.2008.00485.x. PMID: 18181942; PMCID: PMC6496533.
- Devineni, S. Tohme, M.T. Kody, R.A. Cowley, B.T. Harris, Stepping back to move forward: a current review of iPSCs in the fight against Alzheimer's disease, Am. J. Stem Cell. 5 (3) (2016) 99–106.
- K.M. Gomes, I.C. Costa, J.F. Santos, P.M. Dourado, M.F. Forni, J.C. Ferreira, Induced pluripotent stem cells reprogramming: epigenetics and applications in the regenerative medicine, Rev. Assoc. Med. Bras. 63 (2) (2017) 180–189.
- T. Kabeya, W. Matsumura, T. Iwao, M. Hosokawa, T. Matsunaga, Functional analysis of carboxylesterase in human induced pluripotent stem cell-derived enterocytes, Biochem. Biophys. Res. Commun. 486 (1) (2017) 143–148.
- N. Kodama, T. Iwao, T. Kabeya, T. Horikawa, T. Niwa, Y. Kondo, K. Nakamura, T. Matsunaga, Inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase, DNA methyltransferase, and transforming growth factor-beta promotes differentiation of human induced pluripotent stem cells into enterocytes, Drug Metabol. Pharmacokinet. 31 (3) (2016) 193–200.
- M.A. Lancaster, J.A. Knoblich, Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies, Science 345 (6194) (2014) 1247125.

16. Y. Tan, S. Ooi, L.S. Wang, Immunogenicity and tumorigenicity of pluripotent stem cells and their derivatives: genetic and epigenetic perspectives, *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 9 (1) (2014) 63–72.
17. J.R. Spence, C.N. Mayhew, S.A. Rankin, M.F. Kuhar, J.E. Vallance, K. Tolle, E.E. Hoskins, V.V. Kalinichenko, S.I. Wells, A.M. Zom, N.F. Shroyer, J.M. Wells, Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro, *Nature* 470 (7332) (2011) 105–U120.9.
18. J. Wang, P. Cen, J. Chen, L. Fan, J. Li, H. Cao, L. Li, Role of mesenchymal stem cells, their derived factors, and extracellular vesicles in liver failure, *Stem Cell Res. Ther.* 8 (1) (2017) 137.
19. Ullah, R.B. Subbarao, G.J. Rho, Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective, *Biosci. Rep.* 35 (2) (2015).
20. N. Bhardwaj, S.C. Kundu, Chondrogenic differentiation of rat MSCs on porous scaffolds of silk fibroin/chitosan blends, *Biomaterials* 33 (10) (2012) 2848–2857.
21. S. Chen, G. Cui, C. Peng, M.F. Lavin, X. Sun, E. Zhang, Y. Yang, Y. Guan, Z. Du, H. Shao, Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells attenuates pulmonary fibrosis of silicosis via anti-inflammatory and anti-apoptosis effects in rats, *Stem Cell Res. Ther.* 9 (1) (2018) 110.
22. P.N. Tasli, B.T. Bozkurt, O.K. Kirbas, A.A. Deniz-Hizli, F. Sahin, Immunomodulatory behavior of mesenchymal stem cells, *Adv. Exp. Med. Biol.* 1119 (2018) 73–84.
23. Y. Hayashi, S. Tsuji, M. Tsuji, T. Nishida, S. Ishii, H. Iijima, T. Nakamura, H. Eguchi, E. Miyoshi, N. Hayashi, S. Kawano, Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 326 (2) (2008) 523–531.
24. M. Duijvestein, A.C.W. Vos, H. Roelofs, M.E. Wildenberg, B.B. Wendrich, H.W. Verspaget, E.M.C. Kooy-Winkelaar, F. Koning, J.J. Zwaginga, H.H. Fidder, A.P. Verhaar, W.E. Fibbe, G.R. van den Brink, D.W. Hommes, Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study, *Gut* 59 (12) (2010) 1662–1669.
25. G.M. Forbes, M.J. Sturm, R.W. Leong, M.P. Sparrow, D. Segarajasingam, A.G. Cummins, M. Phillips, R.P. Herrmann, A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal crohn's disease refractory to biologic therapy, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12 (1) (2014) 64–71.
26. Li T, Xia M, Gao Y, Chen Y, Xu Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15(9): 1293-306. doi: 10.1517/14712598.2015.1051528. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26067213.
27. Wang L, Mei Q, Xie Q, Li H, Su P, Zhang L, Li K, Ma D, Chen G, Li J, Xiang W. A comparative study of Mesenchymal Stem Cells transplantation approach to antagonize age-associated ovarian hypofunction with consideration of safety and efficiency. *J Adv Res.* 2021 Sep 6; 38:245-259. doi: 10.1016/j.jare.2021.09.001. PMID: 35572405; PMCID: PMC9091735.
28. R. Hernández, C. Jiménez-Luna, J. Perales-Adán, G. Perazzoli, C. Melguizo, J. Prados. Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells towards Neuronal Lineage: Clinical Trials in Nervous System Disorders. *Biomolecules & Therapeutics. Biomol Ther* 28(1), (2020). 34-44.
29. Павлов, В.Н. Хирургическое лечение ран почки с применением аллотрансплантатов / Нигматуллин Р.Т., Насибуллин И.М., Насибуллина Г.М. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. Т.9, № 5. – С. 149-152.
30. Насибуллин, И.М. Регенерация почечной паренхимы при хирургическом лечении путем применения аллотрансплантатов / Павлов В.Н., Нигматуллин Р.Т., Мустафин А.Т., Зырянов А.В., Пушкарев А.М., Галимзянов В.З., Насибуллина Г.М. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. Т.6, №6. – С. 112-114.
31. Способ хирургического лечения раны почки / Э.Р. Мулдашев, Р.Т. Нигматуллин, Р.А. Хасанов, В.Н. Павлов, И.М. Насибуллин [и др.] // Патент РФ на изобретение RU 2354305C1 от 10.05.2009.
32. Moesch M, Usemann J, Bruder E, Romero P, Schwab C, Niesler B, Tapia-Laliena MA, Khasanov R, Nisar T; Study Group NIG Retro; Holland-Cunz S, Keck S. Associations of Mucosal Nerve Fiber Innervation Density with Hirschsprung-Associated Enterocolitis: A Retrospective Three-Center Cohort Study. *Eur J Pediatr Surg.* 2023 Aug;33(4):299-309. doi: 10.1055/a-1889-6355. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35777734.
33. Khasanov R, Svoboda D, Tapia-Laliena MÁ, Kohl M, Maas-Omlor S, Hagl CI, Wessel LM, Schäfer KH. Muscle hypertrophy and neuroplasticity in the small bowel in short bowel syndrome. *Histochem Cell Biol.* 2023 Jul 3. doi: 10.1007/s00418-023-02214-4. Epub ahead of print. PMID: 37395792.
34. Heumüller-Klug S, Maurer K, Tapia-Laliena MÁ, Sticht C, Christmann A, Mörz H, Khasanov R, Wink E, Schulte S, Greffrath W, Treede RD, Wessel LM, Schäfer KH. Impact of cryopreservation on viability, gene expression and function of enteric nervous system derived neurospheres. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jun 12;11:1196472. doi: 10.3389/fcell.2023.1196472. PMID: 37377739; PMCID: PMC10291272.
35. Pahari M.P., Raman A., Bloomenthal A. et al. A novel approach for intestinal elongation using acellular dermal matrix: an experimental study in rats // *Transpl. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 1849–1850.
36. Wang Z.Q., Watanabe Y., Toki A. Experimental assessment of small intestinal submucosa as a small bowel graft in a rat model // *J. Pediatr. Surgery.* 2003. Vol. 38. pp. 1596-1601.
37. 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. Vol. 137. pp. 61-68], frameworks based on hyaluronic acid [Collins M. N., Birkinshaw C. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering: a review // *Carbohydrate polymers.* 2013. Vol. 92. pp. 1262-1279.
38. Grikscheit T.C., Siddique A., Ochoa E.R. [et al.] Tissue-engineered small intestine improves recovery after massive small bowel resection // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240.
39. Мулдашев Э.Р., Муслимов С.А., Вялков В.А., Галимова В.У., Нигматуллин Р.Т., Салихов А.Ю., Сельский Н.Е., Кийко Ю.И., Шангина О.Р., Булатов Р.Т., Мусина Л.А., Хасанов Р.А., Кийко М.Ю. Биоматериал аллоплант для регенеративной хирургии. Патент на изобретение RU 2189257 C1, 20.09.2002. Заявка № 2001127296/14 от 10.10.2001.]

REFERENCES

1. Ladefoged K, Jarnum S. Long-term parenteral nutrition. *Br Med J.* 1978 Jul 22;2 (6132):262-6. doi: 10.1136/bmj.2.6132.262. PMID: 98199; PMCID: PMC1606366.
2. M.E. McMellen, D. Wakeman, S.W. Longshore, L.A. McDuffie, B.W. Warner, Growth factors: possible roles for clinical management of the short bowel syndrome, *Semin. Pediatr. Surg.* 19 (1) (2010) 35–43.
3. Dianjun Qi, Wen Shi, Adrian R. Black, Mitchell A. Kuss, Xining Pang, Yini He, Bing Liu, Bin Duan, Repair and regeneration of small intestine: A review of current engineering approaches, *Biomaterials.*
4. P.B. Jeppesen, Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome, *JPEN, J. Parenter. Enteral Nutr.* 38 (1 Suppl) (2014) 45S–52S.
5. T. Nakamura, T. Sato, Advancing intestinal organoid technology toward regenerative medicine, *Cell. Molecul. Gastroenterol. Hepatol.* 5 (1) (2017) 51–60.
6. R.H. Dosh, A. Essa, N. Jordan-Mahy, C. Sammon, C.L. Le Maitre, Use of hydrogel scaffolds to develop an in vitro 3D culture model of human intestinal epithelium, *Acta Biomater.* 62 (2017) 128–143.
7. S. Ogaki, N. Shiraki, K. Kume, S. Kume, Wnt and Notch signals guide embryonic stem cell differentiation into the intestinal lineages, *Stem Cell.* 31 (6) (2013) 1086–1096.
8. C.L. Watson, M.M. Mahe, J. Munera, J.C. Howell, N. Sundaram, H.M. Poling, J.I. Schweitzer, J.E. Vallance, C.N. Mayhew, Y. Sun, G. Grabowski, S.R. Finkbeiner, J.R. Spence, N.F. Shroyer, J.M. Wells, M.A. Helmrich, An in vivo model of human small intestine using pluripotent stem cells, *Nat. Med.* 20 (11) (2014) 1310–1314.

9. Liu Y, Wang Y, Chakroff J, et al. Production of Tissue-Engineered Small Intestine in Rats with Different Ages of Cell Donors. *Tissue engineering. Part A*. 2019 Jun; 25(11-12):878-886. DOI: 10.1089/ten.tea.2018.0226. PMID: 30284958; PMCID: PMC6590728.
10. Brevini TA, Gandolfi F. Parthenotes as a source of embryonic stem cells. *Cell Prolif*. 2008 Feb; 41 Suppl 1(Suppl 1):20-30. doi: 10.1111/j.1365-2184.2008.00485.x. PMID: 18181942; PMCID: PMC6496533.
11. Devineni, S. Tohme, M.T. Kody, R.A. Cowley, B.T. Harris, Stepping back to move forward: a current review of iPSCs in the fight against Alzheimer's disease, *Am. J. Stem Cell*. 5 (3) (2016) 99–106.
12. K.M. Gomes, I.C. Costa, J.F. Santos, P.M. Dourado, M.F. Forni, J.C. Ferreira, Induced pluripotent stem cells reprogramming: epigenetics and applications in the regenerative medicine, *Rev. Assoc. Med. Bras*. 63 (2) (2017) 180–189.
13. T. Kabeya, W. Matsumura, T. Iwao, M. Hosokawa, T. Matsunaga, Functional analysis of carboxylesterase in human induced pluripotent stem cell-derived enterocytes, *Biochem. Res. Commun*. 486 (1) (2017) 143–148.
14. N. Kodama, T. Iwao, T. Kabeya, T. Horikawa, T. Niwa, Y. Kondo, K. Nakamura, T. Matsunaga, Inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase, DNA methyltransferase, and transforming growth factor-beta promotes differentiation of human induced pluripotent stem cells into enterocytes, *Drug Metabol. Pharmacokinet*. 31 (3) (2016) 193–200.
15. M.A. Lancaster, J.A. Knoblich, Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies, *Science* 345 (6194) (2014) 1247125.
16. Y. Tan, S. Ooi, L.S. Wang, Immunogenicity and tumorigenicity of pluripotent stem cells and their derivatives: genetic and epigenetic perspectives, *Curr. Stem Cell Res. Ther*. 9 (1) (2014) 63–72.
17. J.R. Spence, C.N. Mayhew, S.A. Rankin, M.F. Kuhar, J.E. Vallance, K. Tolle, E.E. Hoskins, V.V. Kalinichenko, S.I. Wells, A.M. Zorn, N.F. Shroyer, J.M. Wells, Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro, *Nature* 470 (7332) (2011) 105–U120.9.
18. J. Wang, P. Cen, J. Chen, L. Fan, J. Li, H. Cao, L. Li, Role of mesenchymal stem cells, their derived factors, and extracellular vesicles in liver failure, *Stem Cell Res. Ther*. 8 (1) (2017) 137.
19. Ullah, R.B. Subbarao, G.J. Rho, Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective, *Biosci. Rep*. 35 (2) (2015).
20. N. Bhargwaj, S.C. Kundu, Chondrogenic differentiation of rat MSCs on porous scaffolds of silk fibroin/chitosan blends, *Biomaterials* 33 (10) (2012) 2848–2857.
21. S. Chen, G. Cui, C. Peng, M.F. Lavin, X. Sun, E. Zhang, Y. Yang, Y. Guan, Z. Du, H. Shao, Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells attenuates pulmonary fibrosis of silicosis via anti-inflammatory and anti-apoptosis effects in rats, *Stem Cell Res. Ther*. 9 (1) (2018) 110.
22. P.N. Tasli, B.T. Bozkurt, O.K. Kirbas, A.A. Deniz-Hizli, F. Sahin, Immunomodulatory behavior of mesenchymal stem cells, *Adv. Exp. Med. Biol*. 1119 (2018) 73–84.
23. Y. Hayashi, S. Tsuji, M. Tsujii, T. Nishida, S. Ishii, H. Iijima, T. Nakamura, H. Eguchi, E. Miyoshi, N. Hayashi, S. Kawano, Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut*. 326 (2) (2008) 523–531.
24. M. Duijvestein, A.C.W. Vos, H. Roelofs, M.E. Wildenberg, B.B. Wendrich, H.W. Verspaget, E.M.C. Kooy-Winkelaar, F. Koning, J.J. Zwaginga, H.H. Fidder, A.P. Verhaar, W.E. Fibbe, G.R. van den Brink, D.W. Hommes, Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study, *Gut* 59 (12) (2010) 1662–1669.
25. G.M. Forbes, M.J. Sturm, R.W. Leong, M.P. Sparrow, D. Segarajasingam, A.G. Cummins, M. Phillips, R.P. Herrmann, A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal crohn's disease refractory to biologic therapy, *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 12 (1) (2014) 64–71.
26. Li T, Xia M, Gao Y, Chen Y, Xu Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15(9): 1293-306. doi: 10.1517/14712598.2015.1051528. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26067213.
27. Wang L, Mei Q, Xie Q, Li H, Su P, Zhang L, Li K, Ma D, Chen G, Li J, Xiang W. A comparative study of Mesenchymal Stem Cells transplantation approach to antagonize age-associated ovarian hypofunction with consideration of safety and efficiency. *J Adv Res*. 2021 Sep 6;38:245-259. doi: 10.1016/j.jare.2021.09.001. PMID: 35572405; PMCID: PMC9091735.
28. R. Hernández, C. Jiménez-Luna, J. Perales-Adán, G. Perazzoli, C. Melguizo, J. Prados. Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells towards Neuronal Lineage: Clinical Trials in Nervous System Disorders. *Biomolecules & Therapeutics. Biomol Ther* 28(1), (2020). 34-44.
29. Pavlov, V.N. Surgical treatment of kidney wounds using allografts / Nigmatullin R.T., Nasibullin I.M., Nasibullina G.M. // *Medical Bulletin of Bashkortostan*. – 2014. Vol.9, No. 5. – pp. 149-152.
30. Nasibullin, I.M. Regeneration of renal parenchyma in surgical treatment by using allografts / Pavlov V.N., Nigmatullin R.T., Mustafin A.T., Zyryanov A.V., Pushkarev A.M., Galimzyanov V.Z., Nasibullina G.M. // *Medical Bulletin of Bashkortostan*. – 2011. Vol.6, No. 6. – pp. 112-114.
31. Method of surgical treatment of kidney wounds / E.R. Muldashev, R.T. Nigmatullin, R.A. Khasanov, V.N. Pavlov, I.M. Nasibullin [et al.] // Patent of the Russian Federation for invention RU 2354305C1 dated 05/10/2009.
32. Moesch M, Usemann J, Bruder E, Romero P, Schwab C, Niesler B, Tapia-Laliena MA, Khasanov R, Nisar T; Study Group NIG Retro; Holland-Cunz S, Keck S. Associations of Mucosal Nerve Fiber Innervation Density with Hirschsprung-Associated Enterocolitis: A Retrospective Three-Center Cohort Study. *Eur J Pediatr Surg*. 2023 Aug;33(4):299-309. doi: 10.1055/a-1889-6355. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35777734.
33. Khasanov R, Svoboda D, Tapia-Laliena MÁ, Kohl M, Maas-Omlor S, Hagl CI, Wessel LM, Schäfer KH. Muscle hypertrophy and neuroplasticity in the small bowel in short bowel syndrome. *Histochem Cell Biol*. 2023 Jul 3. doi: 10.1007/s00418-023-02214-4. Epub ahead of print. PMID: 37395792.
34. Heumüller-Klug S, Maurer K, Tapia-Laliena MÁ, Sticht C, Christmann A, Mörz H, Khasanov R, Wink E, Schulte S, Greffrath W, Treede RD, Wessel LM, Schäfer KH. Impact of cryopreservation on viability, gene expression and function of enteric nervous system derived neurospheres. *Front Cell Dev Biol*. 2023 Jun 12;11:1196472. doi: 10.3389/fcell.2023.1196472. PMID: 37377739; PMCID: PMC10291272.
35. Pahari M.P., Raman A., Bloomenthal A. et al. A novel approach for intestinal elongation using acellular dermal matrix: an experimental study in rats // *Transpl. Proc*. 2006. Vol. 38. P. 1849–1850.
36. Wang Z.Q., Watanabe Y., Toki A. Experimental assessment of small intestinal submucosa as a small bowel graft in a rat model // *J. Pediatr. Surgery*. 2003. Vol. 38. P. 1596–1601.
37. 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. Vol. 137. P. 61–68], каркасы на основе гиалуроновой [Collins M.N., Birkinshaw C. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering: a review // *Carbohydrate polymers*. 2013. Vol. 92. P. 1262–1279.
38. Grikscheit T.C., Siddique A., Ochoa E.R. [et al.] Tissue-engineered small intestine improves recovery after massive small bowel resection // *Ann. Surg*. 2004. Vol. 240. P. 748–754
39. Muldashev E.R., Muslimov S.A., Vyalkov V.A., Galimova V.U., Nigmatullin R.T., Salikhov A.Yu., Selsky N.E., Kiiko Yu.I., Shangina O.R., Bulatov R.T., Musina L.A., Khasanov R.A., Kiiko M.Y. Biomaterial alloplant for regenerative surgery. Patent for the invention RU 2189257 C1, 09/20/2002. Application No. 2001127296/14 dated 10.10.2001.]