

## От регенерации к фиброзу: заживление слизистых оболочек полых органов и возможности биомедицинских технологий в профилактике стенозов

Н.А. Александрюшкина<sup>1</sup>, В.С. Глазьева<sup>1</sup>, М.А. Водопетова<sup>1</sup>, А.В. Шершнева<sup>2</sup>, К.Г. Каргалинина<sup>3</sup>, Д.Г. Ахаладзе<sup>2</sup>, П.И. Макаревич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### АННОТАЦИЯ

Повреждения слизистых оболочек полых органов (пищевода, кишечника, желчных протоков, мочеиспускательного канала, а также дыхательных и репродуктивных путей) являются серьёзной медицинской проблемой, поскольку часто приводят к формированию рубцовых стенозов и необратимой утрате функции органа. Несмотря на значительные успехи в изучении фундаментальных механизмов воспаления и репарации тканей, разработка эффективных клинических методов профилактики фиброза слизистых оболочек остаётся актуальной и нерешённой задачей современной медицины.

В настоящем обзоре систематизированы современные представления о молекулярных и клеточных механизмах, лежащих в основе репаративной регенерации и её патологического исхода — фиброза. Проведён критический анализ как существующих методов лечения стенозов, так и перспективных экспериментальных подходов, среди которых особое внимание уделено клеточным и тканеинженерным технологиям. Подробно рассмотрены ключевые факторы микроокружения, определяющие баланс между физиологическим восстановлением тканевой архитектоники и патологическим рубцеванием. Отдельно освещены основные препятствия для клинической трансляции биомедицинских разработок, включая проблему воспроизводимости данных в исследованиях на человеке и сложности контроля динамики клеточных продуктов *in vivo*. В заключении определены перспективные направления дальнейших исследований, в частности разработка комбинированных и молекулярно-таргетных терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** слизистые оболочки; фиброз; стеноз; регенерация; заживление; тканевая инженерия; мезенхимные стромальные клетки; внеклеточный матрикс; регенеративная медицина, обзор.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Александрюшкина Н.А., Глазьева В.С., Водопетова М.А., Шершнева А.В., Каргалинина К.Г., Ахаладзе Д.Г., Макаревич П.И. От регенерации к фиброзу: заживление слизистых оболочек полых органов и возможности биомедицинских технологий в профилактике стенозов // Морфология. 2026. Т. 164, № 3. С. XX–XX. DOI: 10.17816/morph.696829 EDN: VQAZTF

© Эко-Вектор, 2026

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

Рукопись получена: 23.11.2025

Рукопись одобрена: 05.12.2025

Опубликована online: 13.03.2026

## From regeneration to fibrosis: mucosal healing in hollow organs and the potential of biomedical technologies for stenosis prevention

Natalya A. Alexandrushkina<sup>1</sup>, Valentina S. Glazieva<sup>1</sup>, Maria A. Vodopetova<sup>1</sup>, Angelina V. Shershneva<sup>2</sup>, Kseniia G. Kargalinina<sup>3</sup>, Dmitry G. Akhaladze<sup>2</sup>, Pavel I. Makarevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Injuries to the mucosal lining of hollow organs (such as the esophagus, intestine, biliary tract, urethra, and respiratory and reproductive tracts) represent a significant clinical challenge, as they often lead to cicatricial stenosis and irreversible organ dysfunction. Despite considerable progress in understanding the fundamental mechanisms of inflammation and tissue repair, the development of effective clinical strategies to prevent mucosal fibrosis remains an urgent and unresolved problem in modern medicine.

This review systematizes current knowledge on the cellular and molecular mechanisms underlying regeneration and fibrosis. It provides a critical analysis of both existing and promising experimental approaches for treating stenosis, with particular emphasis on tissue engineering and cell-based technologies. Key microenvironmental factors that determine the balance between complete regeneration and pathological scarring are examined in detail. Major obstacles to the clinical translation of biomedical developments are separately addressed, including the challenge of data reproducibility in human pathology and the difficulties in controlling the behavior of cellular products in vivo. The conclusion outlines promising directions for future research, particularly the development of combined and molecularly-targeted therapeutic strategies.

**Keywords:** mucosal healing; fibrosis; stenosis; regeneration; wound healing; tissue engineering; mesenchymal stromal cells; extracellular matrix; regenerative medicine; review.

### TO CITE THIS ARTICLE:

Alexandrushkina NA, Glazieva VS, Vodopetova MA, Shershneva AV, Kargalinina KG, Akhaladze DG, Makarevich PI. From regeneration to fibrosis: mucosal healing in hollow organs and the potential of biomedical technologies for stenosis prevention. *Morphology*. 2026;164(3):XX-XX.  
DOI: 10.17816/morph.696829 EDN: VQAZTF

© Eco-Vector, 2026

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

Received: 23.11.2025

Accepted: 05.12.2025

Published online: 13.03.2026

## **ВВЕДЕНИЕ**

Слизистые оболочки полых органов представляют собой универсальную и вместе с тем высокоспециализированную систему защиты организма. Они образуют барьер между внешней и внутренней средой, регулируют обмен веществ, обеспечивают местный иммунный ответ и участвуют в репаративных процессах. Повреждение этой тонко сбалансированной структуры независимо от причины — будь то воспаление, ишемия, инфекция или хирургическая травма — неизбежно запускает процессы заживления. Однако при нарушении регуляции эти процессы могут завершаться не восстановлением, а рубцеванием и формированием стенозов, что ведёт к стойкой утрате функции органа [1, 2].

С позиций общей патологии и морфологии процессы восстановления после повреждения принято рассматривать в рамках теории регенерации, согласно которой выделяют физиологическую (обновление тканей в норме) и репаративную (восстановление после повреждения) регенерацию. Исходом репаративной регенерации может быть как полное восстановление гистоархитектоники, так и замещение дефекта соединительной тканью. Такой негистотипический исход, сопровождающийся избыточным синтезом и ремоделированием внеклеточного матрикса, обозначается как патологическая регенерация, или фиброз [3]. Таким образом, фиброз не является альтернативой регенерации, а представляет собой её вариант с нарушенной регуляцией, ведущий к структурно-функциональной неполноценности органа [1].

Клинически феномен патологической регенерации (фиброза) наиболее ярко проявляется в виде формирования рубцовых стенозов слизистых оболочек. В пищеводe стенозы формируются после ожогов, реконструктивных операций и лучевой терапии. Даже при активном применении эндоскопических методов — бужирования, стентирования, локального введения стероидов — рецидивы остаются частыми, а стойкое восстановление просвета достигается редко [4–6]. В билиарной системе рубцовые стриктуры возникают после холецистэктомии и трансплантации печени. Их частота колеблется от десятых долей процента до 1% при постоперационных повреждениях и до 20% при посттрансплантационных осложнениях [7, 8]. В дыхательных путях стенозы трахеи и гортани нередко становятся следствием интубации или трахеостомии и требуют многократных реконструктивных вмешательств [9, 10]. Поражения кишечника при болезни Крона демонстрируют тот же патогенетический механизм — хроническое воспаление постепенно перерастает в фиброз; до 40% пациентов нуждаются в оперативном лечении в течение десяти лет [11].

Несмотря на различия между органами, все эти состояния объединяет один биологический сценарий — развитие фиброза в результате нарушения репаративной регенерации. При благоприятном течении воспаление быстро разрешается, а эпителий восстанавливает непрерывность покрова. При хроническом воспалении или повторных повреждениях баланс смещается от заживления в сторону ремоделирования внеклеточного матрикса: активируются миофибробласты, накапливается коллаген, теряются эластические свойства стенки органа [12, 13].

Эти примеры демонстрируют, что независимо от локализации органа исход заживления слизистой оболочки определяется взаимодействием сосудистых, воспалительных и регенераторных реакций. Несмотря на значительные успехи в понимании этих процессов, существующие терапевтические подходы остаются преимущественно симптоматическими — бужирование, стентирование, локальное введение глюкокортикостероидов или цитостатиков обеспечивают лишь временное восстановление просвета, но радикально не влияют на патологическое ремоделирование ткани [5]. В этой связи растёт интерес к регенеративным технологиям — тканеинженерным конструкциям, мезенхимным стромальным клеткам и биоматериалам, способным не просто восстанавливать просвет органа, но и модулировать процесс репарации, способствуя восстановлению тканевой архитектуры [14, 15]. Однако внедрение этих подходов в практику сдерживается нехваткой клинических данных, ограничениями моделей и отсутствием стандартов оценки эффективности.

Настоящий обзор призван объединить современные данные о механизмах заживления слизистых оболочек, патогенезе фиброза и возможностях применения регенеративных технологий для профилактики стенозов, а также обозначить научные и технические вызовы, стоящие перед этой областью.

## **МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЗАЖИВЛЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК**

Слизистые оболочки полых органов представляют собой сложные многотканевые барьеры, сочетающие эпителиальные, соединительнотканые и иммунные компоненты. В их основе лежит

эпителий — однослойный (в кишечнике, желчных и панкреатических протоках) или многослойный (в пищеводе и уретре). Эпителий располагается на собственной пластинке (*lamina propria*), образованной рыхлой волокнистой соединительной тканью, в состав которой входят фибробласты, макрофаги, лимфоидные элементы и микрососуды. К слизистой оболочке относится и мышечная пластинка слизистой оболочки (*muscularis mucosae*), представленная пучками гладкомышечных клеток; её тонус и локальная сократимость влияют на микроциркуляторную регуляцию и механотрансдукцию сигналов между эпителием и стромой. Ниже располагается подслизистая основа (*tela submucosa*) — рыхлая волокнистая соединительная ткань, включающая сосудисто-нервные сплетения и концевые отделы желёз. Эта структура обеспечивает питание и механическую устойчивость слизистой оболочки; именно она является «механической платформой» для регенерации и одновременно служит субстратом для развития фиброза и стенозирования [16].

Повреждение слизистой оболочки инициирует строго координированный процесс заживления, включающий воспалительную, регенераторную и ремоделирующую фазы [12, 13]. Эффективность этого процесса определяется не столько выраженностью воспаления, сколько согласованностью клеточных и тканевых реакций — скоростью репопуляции эпителия, адекватностью сосудистого ответа и динамикой перестройки внеклеточного матрикса. Смещение этого равновесия вследствие ишемии, инфекции или механического стресса приводит к нарушению репаративной регенерации и, как следствие, к фиброзной трансформации [1, 17].

Ключевую роль в ремоделировании играют миофибробласты, формирующие временный механический каркас для восстанавливающейся слизистой оболочки. Они происходят из разных источников — резидентных фибробластов, перицитов, фиброцитов костномозгового происхождения и, в меньшей степени, гладкомышечных клеток. Морфологически и функционально миофибробласты представляют собой ключевые эффекторные клетки фиброза, обладающие гибридным фенотипом: они сочетают синтетическую активность фибробластов (вырабатывают коллаген I и III типов, фибронектин) с контрактильными свойствами гладкомышечных клеток, что подтверждается экспрессией  $\alpha$ -гладкомышечного актина (*Alpha-smooth muscle actin*,  $\alpha$ -SMA). Патологическая активация миофибробластов, их персистенция в очаге повреждения и неконтролируемая секреторная активность являются центральным звеном морфогенеза фиброзной ткани и стеноза. Активация этих клеток регулируется сочетанием воспалительных и механических стимулов: TGF- $\beta$  (*Transforming growth factor beta*) и интерлейкин-1 (*IL-1*) усиливают экспрессию  $\alpha$ -SMA, а повышение жёсткости матрикса активирует  $\alpha$ -интегрины, высвобождающие латентный комплекс TGF- $\beta$  и, таким образом, замыкают аутокаталитическую петлю фиброза [18]. Параллельно «включаются» транскрипционные кофакторы YAP/TAZ и MRTF-A, отвечающие за экспрессию профибротических генов (*COL1A1*, *FNI*, *ACTA2*), что делает процесс самоподдерживающимся даже после купирования воспаления [19, 20]. В слизистых оболочках пул фибробластов отличается выраженной гетерогенностью. В кишечнике описаны субпопуляции клеток *lamina propria*, экспрессирующих хемокин CXCL14 и MMP/WNT5A, способные к активному синтезу и ремоделированию внеклеточного матрикса, включая его хроническую перестройку [21]. Показано, что кадгерин-11 (*CDH11*) участвует в межклеточной адгезии миофибробластов и передаче механических сигналов, а его блокада снижает активность TGF- $\beta$  и RhoA/ROCK-каскада, ограничивая прогрессирование фиброза [22].

Однако, несмотря на наличие общих закономерностей репаративной регенерации, каждая слизистая оболочка реализует собственный вариант молекулярного и клеточного отклика (табл. 1). Ключевое значение имеют: в дыхательных воздухоносных путях — базальные клетки, экспрессирующие кератин 5 и транскрипционный фактор TP63 (*KRT5<sup>+</sup>/TP63<sup>+</sup>*), а также макрофаги, регулирующие репарацию через CCR2-зависимые сигналы (*C-C chemokine receptor type 2*) [23]; во внутри- и внепечёночных желчных протоках — дуктулярная реакция холангиоцитов и их взаимодействие с клетками Ито [24]; в кишечнике — криптовые *Lgr5<sup>+</sup>* клетки [25], регулируемые сигнальными путями Wnt, Notch и YAP/TAZ; в уретре — зонтичные поверхностные клетки, чувствительные к ишемии и гипоксии [26]. Различия в анатомии и микроокружении определяют различия исходов — чем уже просвет и слабее васкуляризация, тем выше риск рубцевания. Физиологическим контрастом патологическому фиброзу служит репарация эндометрия, представляющая собой пример программируемого безрубцового заживления, при котором гипоксия и кратковременное воспаление не приводят к фиброгенезу, благодаря быстрой резолюции воспаления и саморегуляции ангиогенеза [27]. Это подтверждает, что острое воспаление является этапом репарации, тогда как хроническое воспаление выступает основным

фактором развития фиброза. При этом исход заживления определяется продолжительностью, контекстом и согласованностью межклеточных сигналов [27, 28].

Молекулярной основой перечисленных процессов служит скоординированное взаимодействие сигнальных осей TGF- $\beta$ /SMAD, Wnt/ $\beta$ -catenin и Rho/ROCK, объединяющих воспалительные, механические и клеточные стимулы в единую программу восстановления. Этот же набор путей при их хронической активации становится ведущим механизмом фиброза. Даже после прекращения воспаления механические и метаболические сигналы продолжают поддерживать активность миофибробластов, то есть способствуют изменениям структуры матрикса, что объясняет склонность слизистых оболочек к позднему стенозированию [17, 29–32].

Многие аспекты репаративной регенерации слизистых оболочек остаются недостаточно изученными. До конца неясно, какие молекулярные триггеры определяют нарушение физиологического заживления и развитие патологического фиброза; слабо исследованы роль локальной микробиоты вне кишечника и взаимосвязь между механической нагрузкой и активацией миофибробластов. Углублённое понимание этих процессов открывает перспективы для разработки таргетных методов профилактики стенозов и оптимизации репарации слизистых оболочек в хирургии и трансплантологии.

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СТЕНОЗОВ И ФИБРОЗА**

Несмотря на существенный прогресс в понимании механизмов заживления слизистых оболочек, лечение стенозов остаётся преимущественно симптоматическим. Основу терапии составляют методы механического восстановления просвета (бужирование, баллонная дилатация, стентирование) и фармакологическая поддержка (локальное введение глюкокортикостероидов, **митомицина С**, антифибротических средств). Эти вмешательства временно улучшают проходимость и способствуют облегчению симптомов, однако не влияют на патогенетические механизмы фиброза, что определяет высокий риск рецидивов.

### **ПИЩЕВОД**

Доброкачественные стриктуры пищевода (вследствие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ожогов, анастомозов) и стенозы после эндоскопических резекций (например, эндоскопической диссекции подслизистого слоя) являются частой причиной дисфагии. Стандартом лечения дисфагии служит эндоскопическая дилатация, обеспечивающая первоначальный успех у большинства пациентов. Однако серьёзной проблемой остаётся высокая частота рецидивов (30–40% в первый год), особенно при резистентных, анастомотических и коррозивных стриктурах, лечение которых требует многократных процедур и комбинированных подходов (инъекции стероидов, стентирование) [33–42]. Риск перфорации при дилатации колеблется от 0,1–0,4% в общем случае до 4–17% при коррозивных стриктурах [37, 43, 44]. После циркулярной эндоскопической диссекции риск стеноза максимален и требует профилактического введения стероидов [38–40]. В детской хирургии после коррекции атрезии пищевода частота анастомотических стенозов составляет 32–59% [45–47]. Хирургическая реконструкция (эзофагопластика) применяется в сложных случаях, включая последствия атрезии у детей и протяжённые стенозы; вмешательство сопровождается перипроцедурной летальностью (0–8%) и высокой суммарной частотой осложнений (30–60%), а также необходимостью длительного восстановления [45, 46, 48–54]. Таким образом, существующие методы лечения носят преимущественно паллиативный характер и не предотвращают патологическое ремоделирование стенки органа.

### **ТРАХЕЯ И БРОНХИ**

Постинтубационные и посттрахеостомические стенозы дыхательных путей развиваются в 0,2–25% случаев после длительной искусственной вентиляции лёгких [55]. При ограниченных поражениях применяют эндоскопическую дилатацию, стентирование или резекцию, что позволяет временно восстановить просвет. Однако при комплексных или протяжённых (>1 см) стенозах частота рецидива превышает 50% [56–58]. Радикальные реконструктивные операции (например, циркулярная резекция трахеи) возможны у ограниченного числа пациентов и сопряжены с риском рестеноза и несостоятельности швов, особенно при протяжённости резекции более 4–6 см [59, 60].

### **УРЕТРА**

Эндоуретральные методы, такие как баллонная дилатация и внутренняя оптическая уретротомия, могут быть использованы при стриктурах длиной  $\leq 2$  см, однако длительная проходимость после

таких вмешательств редко превышает 30%, а у детей частота рецидивов достигает 67–78% в течение 6 лет [61–63]. Поэтому основным методом лечения считается уретропластика, позволяющая удалить фиброзно-изменённый сегмент. Наилучшие результаты демонстрирует использование аутохтонных трансплантатов, например слизистой оболочки щеки (буккальный графт) [64, 65].

### **ЖЕЛЧНЫЕ ПРОТОКИ**

При доброкачественных билиарных стриктурах (послеоперационных, посттрансплантационных) методом выбора остаётся эндоскопическое вмешательство: баллонная дилатация с установкой пластиковых или покрытых саморасширяющихся металлических стентов. Эти методы обеспечивают восстановление проходимости в 47–94% случаев, однако в течение 2–3 лет рецидив возникает у 9–15% пациентов, чаще при протяжённых стриктурах и после трансплантации печени [66–68]. Пластиковые стенты требуют плановой замены каждые 3–6 месяцев из-за постепенной окклюзии, а металлические могут врастать в ткани [68, 69]. Магнитная компрессионная анастомозопластика рассматривается как перспективный метод при полной облитерации просвета [70].

Таким образом, современные методы лечения в основном направлены на устранение последствий фиброза, а не на его предотвращение. Механическое расширение не влияет на активность миофибробластов и характер ремоделирования внеклеточного матрикса, в результате чего процесс сужения нередко возобновляется [71]. Существенной проблемой остаётся высокая доля стенозов, развивающихся после медицинских вмешательств (постоперационных, постинтубационных, после эндоскопических резекций) [54]. Недостаток стандартизации протоколов затрудняет сопоставление результатов. Наилучшие исходы достигаются при комплексном подходе, включающем щадящую хирургическую технику, контроль воспаления и ишемии, а также послеоперационную профилактику фиброза [72]. В целом, лечение стенозов полых органов остаётся трудоёмким, длительным и сопряжено с высоким риском рецидивов. Переход от механических вмешательств к патогенетически обоснованным стратегиям, направленным на восстановление морфологической и функциональной целостности слизистой оболочки, представляет собой ключевое направление развития этой области.

### **ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ**

Развитие регенеративной медицины привело к появлению клинических решений, направленных не только на восстановление целостности тканей, но и на управление их репаративным потенциалом. Центральное место среди клеточных технологий занимают мезенхимные стромальные клетки (МСК) — универсальные регуляторы заживления, обладающие дифференцировочными, паракринными и иммуномодулирующими свойствами. Их способность уменьшать воспаление, ограничивать фиброгенез и стимулировать ангиогенез подтверждена во множестве доклинических и клинических исследований [73, 74].

К настоящему времени зарегистрировано около десяти препаратов на основе МСК, предназначенных для лечения воспалительных и дегенеративных заболеваний. Все эти препараты одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA), Агентством по фармацевтике и медицинскому оборудованию Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) и Министерством безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Республики Корея (Ministry of Food and Drug Safety, MFDS). Примерами служат remestemcel-L<sup>®</sup> — препарат аллогенных МСК костного мозга, предназначенный для терапии стероидрефрактерной реакции «трансплантат против хозяина» у детей [75], и darvadstroce<sup>®</sup> — препарат аллогенных МСК жировой ткани, одобренный EMA в 2018 году и предназначенный для лечения перианальных свищей при болезни Крона [76]. Клиническая эффективность обоих препаратов связана с локальной иммунорегуляцией и снижением экспрессии провоспалительных цитокинов (интерферона-гамма, TNF- $\alpha$  и IL-12), что сопровождается ускорением ремоделирования тканей.

Следующий этап развития технологии связан с инженерными формами доставки клеток. В традиционных суспензиях МСК происходит существенная потеря клеток из-за механического и оксидативного стресса, поэтому акцент смещается на трёхмерные носители и клеточные конструкты. Среди них: скаффолды из биополимеров и гидрогелей, децеллюляризированные

<sup>®</sup> лекарственное средство не зарегистрировано на территории Российской Федерации

матрицы, сохраняющие нативную архитектуру тканей [77], а также клеточные пласты (cell sheets), разработанные группой Т. Okano [78]. Клеточные пласты не содержат ксеногенных материалов, обладают собственной матриксной поддержкой и обеспечивают плотный контакт между клетками и реципиентной слизистой оболочкой.

Анализ литературы показывает, что для слизистых оболочек полых органов наибольший прогресс достигнут в создании локальных тканеинженерных решений, направленных на профилактику фиброза, тогда как клеточная терапия системного действия остаётся в стадии экспериментальной верификации. В ближайшей перспективе ключевыми задачами остаются стандартизация моделей, оптимизация способов доставки клеток и интеграции биоматериалов, а также разработка протоколов для ранней профилактики стенозов — до формирования выраженного фиброза.

Наиболее изученной моделью слизистой оболочки полого органа в регенеративной хирургии является пищевод. Применение аутологичных эпителиальных пластов, выращенных *in vitro*, позволяет снизить частоту стенозов и ускорить восстановление эпителия [79, 80]. Эти исследования продемонстрировали, что даже без системного введения клеток возможно направленное восстановление слизистой за счёт непосредственного замещения дефекта зрелыми эпителиальными структурами. Кроме того, активно изучаются биodeградируемые каркасы, заселённые эпителиальными клетками или МСК, которые поддерживают репопуляцию и ремоделирование подслизистой основы [81].

В случае трахеи и крупных бронхов основное внимание уделяется созданию тканеинженерных каркасов, обеспечивающих устойчивость к коллапсу и способность к быстрой эпителизации. Децеллюляризованные трансплантаты, заселённые эпителиальными клетками и МСК, использовались в доклинических моделях и отдельных клинических сериях. Такие конструкции продемонстрировали анатомическую интеграцию и способствовали частичному восстановлению слизистого покрова, однако при их использовании сохраняется высокий риск рестеноза из-за замедленной васкуляризации и грануляционного роста. Последующие исследования показали, что применение двуслойных биопечатных каркасов и эпителиальных пластов улучшает реэпителизацию и снижает выраженность фиброза [82, 83].

Уретра является одной из немногих областей, где тканеинженерные технологии достигли клинической реализации. В проспективном исследовании А. Raya-Rivera и соавт. [84] имплантация аутологичной уретры, сформированной из собственных эпителиальных и мышечных клеток пациента на коллагеновом каркасе, обеспечила стабильную проходимость и нормальную уродинамику на протяжении более пяти лет наблюдения. Этот пример подтвердил, что при соблюдении условий механической устойчивости и достаточной васкуляризации возможно долговременное восстановление слизистой структуры полого органа.

Для внутри- и внепечёночных желчных путей активно изучаются биodeградируемые и клеточные стенты, позволяющие уменьшать рубцевание в зоне анастомоза. В доклинических исследованиях на свиньях стенты, высвобождающие факторы роста или противofибротические агенты, способствовали восстановлению эпителия и снижению выраженности перибиллярного фиброза [85, 86]. Аналогичные результаты получены при трансплантации клеточных пластов, полученных из МСК жировой ткани, в область билиарных анастомозов — наблюдалось снижение воспалительной инфильтрации и уменьшение толщины стенки за счёт ограничения коллагенового ремоделирования [87]. Единичные клинические наблюдения демонстрируют возможность локального применения мезенхимных клеток, однако убедительных данных об их долгосрочной эффективности пока нет [88].

Исследования регенерации мочеточника сфокусированы на сочетании механической декомпрессии и молекулярной модуляции заживления. Перспективным направлением является применение биоразлагаемых стентов с антифибротическим покрытием, высвобождающих ингибиторы серин/треониновой протеинкиназы mTOR или TGF- $\beta$ 1-siRNA. В экспериментах на кроликах такие стенты уменьшали коллагенизацию подслизистого слоя и предотвращали рестеноз [85, 89]. Экспериментальные модели подтверждают потенциал локальной противofибротической терапии в сочетании с инженерными носителями.

Таким образом, современные регенеративные технологии объединяют клеточные, тканеинженерные и молекулярные подходы, направленные на контроль заживления и профилактику фиброзных осложнений. Однако их клиническая реализация остаётся ограниченной из-за высокой стоимости, сложности масштабирования и регуляторных барьеров. Поэтому перспективной задачей становится создание гибридных систем, где МСК, биоматериалы и молекулярные регуляторы действуют синергично, обеспечивая восстановление слизистой оболочки без рубцевания.

## **ОГРАНИЧЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Несмотря на значительный прогресс в области регенеративной медицины, трансляция экспериментальных подходов к восстановлению слизистых оболочек полых органов в клиническую практику остаётся крайне ограниченной. Многообещающие результаты доклинических исследований часто не находят подтверждения в клинике, что обусловлено совокупностью биологических, методологических и регуляторных факторов.

Для объективной оценки перспектив необходимо учитывать различия между модельными организмами и человеком, особенности локальных микро niches, а также ограничения технологий культивирования и доставки клеток.

## **НАУЧНЫЕ ПРОБЕЛЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ**

Современные исследования патогенеза фиброза слизистых оболочек позволили выделить ряд универсальных сигнальных путей, регулирующих активацию миофибробластов и ремоделирование внеклеточного матрикса.

Центральное место занимает ось TGF- $\beta$ /SMAD, которая индуцирует активацию фибробластов с переходом в миофибробластный фенотип и контролирует синтез коллагена I и III типов [2, 90]. Значимую роль играют также сигналы Wnt/ $\beta$ -catenin, участвующие в эпителиально-мезенхимальном переходе и поддержании хронического воспаления [91]. Факторы PDGF (Platelet-derived growth factor), CTGF (Connective tissue growth factor, также известный как CCN2) и LOXL2 (Lysyl oxidase-like 2) формируют дополнительный регуляторный контур, усиливающий фиброгенез и стабилизирующий коллагеновый матрикс. На молекулярном уровне доказано, что длительная активация этих каскадов ведёт к стойкой экспрессии профибротических генов, нарушению регенераторного потенциала эпителия и утрате обратимости ремоделирования [92, 93]. В последние годы внимание привлекает регуляция фиброгенеза посредством микроРНК и малых интерферирующих РНК. В частности, miR-29 подавляет синтез коллагена, miR-200 контролирует эпителиально-мезенхимальный переход, а miR-21 усиливает активацию TGF- $\beta$ -зависимых путей [3, 89, 94]. Эксперименты на животных моделях подтверждают, что действие этих молекул замедляет формирование рубцовой ткани, однако данные об их безопасности и эффективности у человека на сегодняшний день ограничены.

Несмотря на значительный объём накопленных фундаментальных данных, результаты различных исследований часто оказываются несопоставимыми из-за различий в используемых моделях (мыши, крысы, свиньи) и условиях эксперимента. Отсутствие единых критериев морфологической и функциональной оценки эффективности и долгосрочного исхода делает затруднительным прямое сравнение даже в пределах одной органной системы. Дальнейший прогресс требует разработки стандартизированных протоколов, объединяющих морфологические, молекулярные и биомеханические параметры репаративной регенерации и фиброза, что позволит проводить более корректное сравнение результатов и ускорит переход от лабораторных данных к клиническому применению.

## **ОГРАНИЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ**

Основная часть данных о механизмах репаративной регенерации слизистых оболочек получена на грызунах, у которых процессы восстановления протекают значительно быстрее, чем у человека.

В экспериментальных моделях на мышах и крысах дефекты слизистой оболочки закрываются в течение нескольких часов за счёт миграции и уплощения соседних эпителиальных клеток, что приводит к быстрой реституции (восстановлению) эпителия без выраженной пролиферации, чем достигается восстановление барьерной функции и предотвращается развитие хронического фиброза [13, 95, 96]. У человека процессы реэпителизации и ремоделирования занимают дни или недели, что создаёт «терапевтическое окно», в течение которого возможно развитие воспалительно-фибротической трансформации на фоне неблагоприятных условий (ишемии, инфекции, механического стресса).

Использование *in vivo* моделей на свиньях позволяет частично воспроизвести анатомические и физиологические особенности человека — толщину слизистой оболочки, васкуляризацию, состав внеклеточного матрикса и механическую нагрузку [97–99]. Такие модели считаются наиболее релевантными для оценки динамики реэпителизации, ремоделирования внеклеточного матрикса и тестирования локальных методов доставки клеток и биоматериалов. Однако их применение ограничено высокой стоимостью, требованиями к содержанию животных и несовместимостью многих антител и молекулярных зондов, разработанных для грызунов. В результате данные,

полученные на мелких животных, не могут в полной мере отражать специфику заживления слизистых оболочек у человека. Модели на крупных животных, в первую очередь на свиньях, остаются наиболее перспективными инструментами для доклинической оценки тканеинженерных подходов.

### **ТЕХНИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ И КЛИНИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ**

Клиническая реализация клеточных и тканеинженерных технологий при поражениях слизистых оболочек ограничена рядом технологических и биологических факторов. Одним из ключевых остаётся обеспечение стабильной фиксации конструкций в условиях постоянного увлажнения, механического воздействия и микробной колонизации.

В экспериментах на крупных животных испытаны различные методы стабилизации — самофиксирующиеся каркасы, фибриновые клеи, биоразлагаемые мембраны — однако срок их удержания на поверхности слизистой оболочки, как правило, не превышает нескольких суток [100–102]. Раннее отслаивание имплантата приводит к потере клеточного покрытия, нарушению интеграции с подлежащими тканями и формированию неполноценного эпителия. Обеспечение устойчивости сцепления материала с влажной биоповерхностью и синхронизация скорости его деградации с фазами репарации остаются одними из наиболее сложных инженерных задач в регенеративной биомедицине.

Не менее существенной проблемой является контроль жизнеспособности и распределения клеточного материала. После трансплантации значительная часть клеток подвергается апоптозу под действием гипоксии, механического стресса и активных форм кислорода. Выжившие клетки нередко меняют свой фенотип и теряют эффективность, что ограничивает их вклад в восстановление барьерной функции. Оптимальная доза и плотность клеточного заселения зависят от органа и модели, а универсальные параметры на сегодняшний день не определены [103]. Особое внимание привлекают МСК, демонстрирующие в доклинических условиях выраженные противовоспалительные и трофические свойства. Однако в клинических испытаниях результаты неоднородны и неоднозначны: часть исследований подтверждает улучшение морфологии и снижение воспаления, тогда как другие показывают отсутствие эффекта или усиление фиброза при несоответствующем способе доставки и дозировании [104, 105]. Равномерность распределения клеток, их интеграция в повреждённую слизистую оболочку и длительный контроль нужного фенотипа *in vivo* остаются нерешёнными задачами. Без решения этих вопросов воспроизводимость результатов и переносимость разработанных методик в клиническую практику остаются ограниченными.

### **ЭТИЧЕСКИЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ АСПЕКТЫ**

Большинство технологий, направленных на восстановление слизистых оболочек, классифицируются как препараты продвинутой терапии (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) и регулируются в рамках комплексных директив EMA (EC No 1394/2007) и FDA (21 CFR Part 1271). Это клеточные и генные препараты, а также тканеинженерные конструкции и их комбинации, что обуславливает высокие требования к стандартизации производственных процессов и доклинической валидации безопасности. Производство таких препаратов должно соответствовать стандартам надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP), а каждая серия требует подтверждения стерильности, генетической стабильности и отсутствия туморогенного потенциала.

На сегодняшний день лишь несколько клеточных продуктов прошли полный цикл клинической и регуляторной оценки. В Соединённых Штатах FDA утвердило лишь ограниченное число продуктов, которые могут применяться по ограниченным показаниям, тогда как препаратов, предназначенных для лечения нарушений регенерации слизистых оболочек полых органов, пока не существует. В качестве ключевых препятствий можно назвать высокую стоимость производства, необходимость индивидуализации продукта и длительные сроки оценки безопасности и эффективности. Кроме того, использование эмбриональных и фетальных источников клеток, риски генетической нестабильности при длительном культивировании и вопросы прослеживаемости биоматериала *in vivo* создают существенные этические вызовы. Принципы информированного согласия, а также прозрачное определение критериев отбора и исключения пациентов становятся важнейшими элементами клинических протоколов в этой области. Несмотря на существование международных нормативов, подходы к регистрации, маркировке и постмаркетинговому наблюдению за ATMP остаются фрагментированными. Создание гармонизированной международной регуляторной среды и разработка унифицированных клинических протоколов

рассматриваются как необходимые условия для ускорения внедрения регенеративных технологий, в том числе специализированных для восстановления слизистых оболочек полых органов.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ И БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ**

Современная концепция восстановления слизистых оболочек полых органов постепенно смещается от изолированных вмешательств к многоуровневым комбинированным стратегиям, объединяющим клеточные технологии, биоматериалы и направленную молекулярную модуляцию. Одним из наиболее перспективных направлений считается применение гидрогелей и биodeградируемых каркасов, служащих платформой для локальной доставки факторов роста, цитокинов или самих эпителиальных клеток. В доклинических исследованиях показано, что такие системы ускоряют эпителизацию и ограничивают избыточное образование коллагена в подслизистой основе, обеспечивая тем самым более физиологичный тип ремоделирования [100–102].

Активно разрабатываются гибридные системы доставки, сочетающие биоматериалы с низкомолекулярными ингибиторами профибротических сигнальных путей, включая каскады TGF- $\beta$ /SMAD и PDGF, а также с микроРНК-регуляцией (miR-29, miR-200, miR-21) [106, 107]. Такой подход позволяет одновременно контролировать воспалительно-репаративный баланс и ограничивать эпителиально-мезенхимальный переход — один из ключевых механизмов формирования стенозов.

В условиях хронического воспаления особое значение приобретает системная регуляция клеточной пластичности, направленная на сохранение эпителиального фенотипа и предотвращение стойкого фиброзного ремоделирования [108]. Применение сигнальных модификаторов путей YAP/TAZ, Wnt/ $\beta$ -catenin и Notch рассматривается как возможная точка для таргетной профилактики фиброза слизистых оболочек.

Существенный прогресс ожидается от внедрения технологий «орган-на-чипе» и органоидов, которые позволяют воспроизводить трёхмерное строение слизистой оболочки и её микроокружение с учётом механических и иммунных факторов. Эти модели обеспечивают возможность высокоточного прогнозирования эффективности терапевтических агентов и снижают зависимость от традиционных *in vivo* экспериментов [109].

Несмотря на заметный прогресс в области тканевой инженерии и клеточных технологий, исследования, посвящённые слизистым оболочкам полых органов, остаются преимущественно на доклинической стадии. Для этих тканей характерны уникальные биомеханические и иммунные условия, требующие отдельных стратегий вмешательства. Накопленные данные свидетельствуют, что эффективная терапия сформированных фиброзных стенозов редко восстанавливает исходную морфологию и функции слизистой оболочки. Именно поэтому акцент всё больше смещается в сторону превентивной (профилактической) регенеративной медицины, ориентированной на раннюю модуляцию процессов заживления и предотвращение патологического ремоделирования. Разработка таких подходов с учётом органоспецифичных механизмов, временных «окон уязвимости» и взаимодействия клеточных популяций представляется наиболее перспективным направлением дальнейшего развития области.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Слизистые оболочки полых органов представляют собой динамичные барьерные системы, в которых процессы заживления и фиброз тесно связаны с морфологией, функцией и типом клеточной ниши. Несмотря на общие закономерности репаративной регенерации, слизистая оболочка каждого органа характеризуется специфическим балансом между воспалением, репарацией и ремоделированием внеклеточного матрикса. Нарушение этого баланса лежит в основе стенозирования, которое остаётся одной из наиболее сложных клинических проблем в гастроэнтерологии, урологии, гепатобилиарной и торакальной хирургии.

Современные терапевтические подходы в основном направлены на устранение последствий фиброза, тогда как возможности патогенетического контроля процесса существенно ограничены. Регенеративные технологии — клеточные, тканеинженерные и генные — открывают возможности для принципиально нового уровня терапевтического вмешательства, однако их клиническая реализация в отношении слизистых оболочек полых органов остаётся фрагментарной. Механические особенности этих тканей, сложность их микроокружения и недостаточная стандартизация экспериментальных моделей существенно ограничивают трансляцию результатов.

Формирующаяся концепция превентивной (профилактической) регенеративной медицины предполагает смещение акцента с лечения сформированных рубцов на раннюю модуляцию процессов заживления, предотвращение активации миофибробластов и сохранение эпителиальной целостности. Достижение этой цели требует комплексного понимания органоспецифичных механизмов репаративной регенерации, разработки надёжных биоматериалов, оптимизации методов доставки клеток и молекулярных регуляторов, а также создания унифицированных регуляторных рамок для проведения клинических испытаний.

В перспективе успех регенеративных технологий в отношении слизистых оболочек будет определяться их способностью не только восстанавливать структуру, но и воссоздавать функцию и гомеостаз. Системный подход, объединяющий биологию, инженерию и клиническую медицину, способен превратить лечение фиброзных осложнений в управляемый процесс восстановления и профилактики структурных нарушений слизистых оболочек полых органов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Н.А. Александрюшкина — определение концепции, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; В.С. Глазьева, М.А. Водопетова, А.В. Шершнева, К.Г. Каргалинина — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Д.Г. Ахаладзе, П.И. Макаревич — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Источники финансирования.** Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 25-25-00096.

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

**Оригинальность.** Авторы заявляют, что настоящий научный обзор представляет собой оригинальную работу. Все аналитические выводы, систематизация данных, интерпретация и обобщение научных концепций выполнены авторами специально для данного исследования. Любые идеи, гипотезы и текстовые фрагменты, заимствованные из литературных источников, надлежащим образом идентифицированы и снабжены ссылками на первоисточники в соответствии с правилами академического цитирования.

**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 по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:**

**Funding sources:**

**Disclosure of interests:**

**Statement of originality:**

**Data availability statement:**

**Generative AI use statement:**

**Provenance and peer-review:**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012;18(7):1028–1040. doi: 10.1038/nm.2807
2. Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature.* 2020;587(7835):555–566. doi: 10.1038/s41586-020-2938-9 EDN: [KNAIWV](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2938-9)
3. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008;214(2):199–210. doi: 10.1002/path.2277

4. Wen Y, Li Y, Yang R, et al. Biofunctional coatings and drug-coated stents for restenosis therapy. *Mater Today Bio*. 2024;29:101259. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101259 EDN: [IFACRK](#)
5. Fugazza A, Repici A. Endoscopic management of refractory benign esophageal strictures. *Dysphagia*. 2021;36(3):504–516. doi: 10.1007/s00455-021-10270-y EDN: [SUMGFS](#)
6. Yano T, Sunakawa H, Nakajo K, et al. Endoscopic management of patients with esophageal stricture in the oncology practice: a narrative review. *Annals of Esophagus*. 2021;4. doi: 10.21037/aoe-20-91 EDN: [JRMZPF](#)
7. Zidan MHE, Seif-Eldeen M, Ghazal AA, Refaie M. Post-cholecystectomy bile duct injuries: a retrospective cohort study. *BMC Surgery*. 2024;24(1):8. doi: 10.1186/s12893-023-02301-2 EDN: [BZQCAU](#)
8. Fasullo M, Patel M, Khanna L, Shah T. Post-transplant biliary complications: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1):e000778. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000778 EDN: [SAAAWX](#)
9. Kuwabara Y, Yamakawa K, Okui S, et al. Association between surgical tracheostomy and chronic tracheal stenosis: A retrospective, single-center study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1050784. doi: 10.3389/fmed.2022.1050784 EDN: [GZKGIJ](#)
10. Farzanegan R, Farzanegan B, Zangi M, et al. Incidence rate of post-intubation tracheal stenosis in patients admitted to five intensive care units in Iran. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(9):e37574. doi: 10.5812/ircmj.37574
11. Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, management, and treatment of fibrosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):340–350.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.047
12. Brazil JC, Quiros M, Nusrat A, Parkos CA. Innate immune cell-epithelial crosstalk during wound repair. *J Clin Invest*. 2019;129(8):2983–2993. doi: 10.1172/JCI124618
13. Leoni G, Neumann PA, Sumagin R, et al. Wound repair: role of immune-epithelial interactions. *Mucosal Immunol*. 2015;8(5):959–968. doi: 10.1038/mi.2015.63 EDN: [XZQHWB](#)
14. Septiana WL, Pawitan JA. Potential use of organoids in regenerative medicine. *Tissue Eng Regen Med*. 2024;21(8):1125–1139. doi: 10.1007/s13770-024-00672-y EDN: [OPDRDT](#)
15. Panja N, Maji S, Choudhuri S, et al. 3D bioprinting of human hollow organs. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(5):139. doi: 10.1208/s12249-022-02279-9 EDN: [YEJTWB](#)
16. Chuhuaicura P, Rodríguez-Niklitschek C, Oporto GH, Salazar LA. Distinct molecular mechanisms in oral mucosal wound healing: Translational insights and future directions. *Int J Mol Sci*. 2025;26(21):10660. doi: 10.3390/ijms262110660 EDN: [BHPIWR](#)
17. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF- $\beta$  signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w EDN: [CRYMCV](#)
18. Dong X, Zhao B, Jacob RE, et al. Force interacts with macromolecular structure in activation of TGF- $\beta$ . *Nature*. 2017;542(7639):55–59. doi: 10.1038/nature21035 EDN: [YYPYHF](#)
19. He X, Tolosa MF, Zhang T, et al. Myofibroblast YAP/TAZ activation is a key step in organ fibrogenesis. *JCI Insight*. 2022;7(4):e146243. doi: 10.1172/jci.insight.146243 EDN: [PBUYNC](#)
20. Johnson LA, Rodansky ES, Haak AJ, et al. Novel Rho/MRTF/SRF inhibitors block matrix-stiffness and TGF- $\beta$ -induced fibrogenesis in human colonic myofibroblasts. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):154–165. doi: 10.1097/01.Mib.0000437615.98881.31
21. Mukherjee PK, Nguyen QT, Li J, et al. Structuring Crohn's disease single-cell RNA sequencing reveals fibroblast heterogeneity and intercellular interactions. *Gastroenterology*. 2023;165(5):1180–1196. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.014 EDN: [LDDJZL](#)
22. Chavula T, To S, Agarwal SK. Cadherin-11 and its role in tissue fibrosis. *Cells Tissues Organs*. 2023;212(4):293–303. doi:10.1159/000525359 EDN: [UXTFWM](#)
23. Kooistra T, Saez B, Roche M, et al. Airway basal stem cells are necessary for the maintenance of functional intraepithelial airway macrophages. *Cell Reports*. 2025;44(6):115860. doi: 10.1016/j.celrep.2025.115860 EDN: [JCGAEK](#)
24. Mavila N, Siraganahalli Eshwaraiiah M, Kennedy j. ductular reactions in liver injury, regeneration, and disease progression—An overview. *Cells*. 2024;13(7):579. doi: 10.3390/cells13070579 EDN: [YZEEXI](#)
25. Choi J, Augenlicht LH. Intestinal stem cells: guardians of homeostasis in health and aging amid environmental challenges. *Exp Mol Med*. 2024;56(3):495–500. doi: 10.1038/s12276-024-01179-1 EDN: [ADHKLH](#)
26. Luo H, Lou KC, Xie LY, et al. Pharmacotherapy of urethral stricture. *Asian J Androl*. 2024;26(1):1–9. doi: 10.4103/aja202341 EDN: [POKPRO](#)
27. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):290–308. doi: 10.1038/s41574-021-00629-4 EDN: [FRJVIP](#)
28. Salamonsen LA, Hutchison JC, Gargett CE. Cyclical endometrial repair and regeneration. *Development*. 2021;148(17):dev199577. doi: 10.1242/dev.199577 EDN: [ICXOFM](#)
29. Teicher BA. TGF $\beta$ -directed therapeutics: 2020. *Pharmacol Ther*. 2021;217:107666. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107666 EDN: [OFJUGT](#)
30. Scott KE, Fraley SI, Rangamani P. A spatial model of YAP/TAZ signaling reveals how stiffness, dimensionality, and shape contribute to emergent outcomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(20):e2021571118. doi: 10.1073/pnas.2021571118 EDN: [FTWNGI](#)

31. Marconi GD, Fonticoli L, Rajan TS, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): the type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis. *Cells*. 2021;10(7):1587. doi: 10.3390/cells10071587 EDN: [NPMCEL](#)
32. Di X, Gao X, Peng L, et al. Cellular mechanotransduction in health and diseases: from molecular mechanism to therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):282. doi: 10.1038/s41392-023-01501-9 EDN: [RJLFQZ](#)
33. Frazzoni L, La Marca M, Montale A, Fuccio L. La gestione delle stenosi benigne esofagee: una revisione della letteratura [Management of benign esophageal strictures: a literature review.]. *Recenti Prog Med*. 2018;109(1):46–49. (In Italian) doi: 10.1701/2848.28754
34. Siersema PD. How to approach a patient with refractory or recurrent benign esophageal stricture. *Gastroenterology*. 2019;156(1):7–10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.040
35. Said A, Brust DJ, Gaumnitz EA, Reichelderfer M. Predictors of early recurrence of benign esophageal strictures. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(6):1252–1256. doi: 10.1016/S0002-9270(03)00269-7 EDN: [BJFPDV](#)
36. Hwang JJ. Safe and proper management of esophageal stricture using endoscopic esophageal dilation. *Clin Endosc*. 2017;50(4):309–310. doi: 10.5946/ce.2017.100
37. van Boeckel PG, Siersema PD. Refractory esophageal strictures: what to do when dilation fails. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13(1):47–58. doi: 10.1007/s11938-014-0043-6 EDN: [IWGNOI](#)
38. Kitagawa Y, Ishihara R, Ishikawa H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2022 edited by the Japan esophageal society: part 1. *Esophagus*. 2023;20(3):343–372. doi: 10.1007/s10388-023-00993-2 EDN: [LWRMAD](#)
39. Lu Q, Wang J, Lv X, et al. Long-term outcomes of refractory esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal neoplasms. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):147. doi: 10.1186/s12876-022-02232-x EDN: [ADSCJP](#)
40. Carpentier D, Englebert G, Otero Sanchez L, et al. Local triamcinolone injection and selective add-on oral steroids to prevent esophageal post-endoscopic submucosal dissection stricture: a retrospective analysis in a Western center. *Endoscopy*. 2024;56(11):811–819. doi: 10.1055/a-2328-6282 EDN: [WJHAEJ](#)
41. Frolova E.V.1, Bogdanov D.Yu.1, Kurganov I.A., et al. Endoscopic esophageal stenting in patients with strictures of different etiology. *Endoscopic surgery*. 2019;25(2):52–59. doi: 10.17116/endoskop20192502152 EDN: [UBDXJB](#)
42. Abou Ali E, Belle A, Hallit R, et al. Management of esophageal strictures after endoscopic resection for early neoplasia. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284820985298. doi: 10.1177/1756284820985298 EDN: [XAJTCY](#)
43. Thanawala SU, Lynch KL. Management of esophageal strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2025;35(3):623–636. doi: 10.1016/j.giec.2025.02.002 EDN: [XLKRTG](#)
44. Bhatia NL, Collins JM, Nguyen CC, et al. Esophageal perforation as a complication of esophagogastroduodenoscopy. *J Hosp Med*. 2008;3(3):256–262. doi: 10.1002/jhm.289
45. Tambucci R, Angelino G, De Angelis P, et al. Anastomotic strictures after esophageal atresia repair: incidence, investigations, and management, including treatment of refractory and recurrent strictures. *Front Pediatr*. 2017;5:120. doi: 10.3389/fped.2017.00120
46. Razumovskiy AYu. Delayed esophagoesophageal anastomosis in children. *Russian Pediatric Journal*. 2017;20(5):45–52. (In Russ.)
47. Razumovsky AYu, Stepanenko NS, Kislenko AA. Congenital esophageal stenosis in children - the current state of the problem. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2022;26(4):228–233. doi: 10.55308/1560-9510-2022-26-4-228-233 EDN: [NYPVJD](#)
48. Kudzoeva AA. *Comprehensive endoscopic treatment of patients with scarred esophageal strictures* [dissertation]. Moscow; 2016. Available at: <https://www.pirogov-center.ru/upload/iblock/da3/Кудзоева%20диссертация.pdf> (In Russ.)
49. Melnikov MI, Ivanov AP, Kupatadze DD, et al. 20-year experience in the treatment of children with post-burn cicatricial esophageal strictures. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2023;13(S):105. (In Russ.) EDN: [DZVYCM](#)
50. Butskiy O, Rahmanian R, White RA, et al. Revisiting the gastric pull-up for pharyngoesophageal reconstruction: A systematic review and meta-analysis of mortality and morbidity. *J Surg Oncol*. 2016;114(8):907–914. doi: 10.1002/jso.24477
51. Keating M, Davey MG, Murray W, et al. Different types of oesophageal reconstructions in the contemporary era: a systematic review and network meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2025;194(6):1985–1995. doi: 10.1007/s11845-025-04073-5 EDN: [NJCVGG](#)
52. Nayar R, Varshney VK, Goel AD. Outcomes of gastric conduit in corrosive esophageal stricture: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2022;26(1):224–234. doi: 10.1007/s11605-021-05124-9 EDN: [HAUUCG](#)
53. Kolh P, Honore P, Degauque C, et al. Early stage results after oesophageal resection for malignancy - colon interposition vs. gastric pull-up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18(3):293–300. doi: 10.1016/s1010-7940(00)00524-8
54. Zou J, Chai N, Linghu E, et al. Prevention of esophageal stricture after whole circumferential endoscopic resection: a review for endoscopists. *Turk J Gastroenterol*. 2022;33(10):811–821. doi: 10.5152/tjg.2022.22298 EDN: [OJLIWY](#)
55. Loginov SN, Feoktistova EG, Knestyapin OS. Postintubation cicatricial stenosis of the trachea and ways of its elimination. *University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2024;(3(71)):56–68. doi: [10.21685/2072-3032-2024-3-5](https://doi.org/10.21685/2072-3032-2024-3-5) EDN: [AMIGZK](#)

56. Özdemir C, Kocatürk CI, Sökücü SN, et al. Endoscopic and surgical treatment of benign tracheal stenosis: a multidisciplinary team approach. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;24(6):288–295. doi: 10.5761/atcs.0a.18-00073
57. Kather D, Steinack C, Franzen DP. Endoscopic treatment of benign tracheal stenosis: a single-centre study. *Swiss Med Wkly.* 2024;154:3363. doi: 10.57187/s.3363 EDN: [WVBBCI](#)
58. Küçük O, Aydemir S, Zengin M, Alagöz A. Long-term results of intensive care patients with post-intubation tracheal stenosis: 7 years follow-up. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):561. doi: 10.1186/s12890-024-03384-0 EDN: [OECPPZA](#)
59. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, et al. Postintubation tracheal stenosis: Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(3):486–492. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70279-2
60. Maurizi G, Vanni C, Rendina EA, et al. Surgery for laryngotracheal stenosis: Improved results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(3):845–852. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.12.023 EDN: [TCCQBU](#)
61. Bayne DB, Gaither TW, Awad MA, et al. Guidelines of guidelines: a review of urethral stricture evaluation, management, and follow-up. *Transl Androl Urol.* 2017;6(2):288–294. doi: 10.21037/tau.2017.03.55
62. Santucci R, Eisenberg L. Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported. *J Urol.* 2010;183(5):1859–1862. doi: 10.1016/j.juro.2010.01.020
63. Launonen E, Sairanen J, Ruutu M, Taskinen S. Role of visual internal urethrotomy in pediatric urethral strictures. *J Pediatr Urol.* 2014;10(3):545–549. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.11.018
64. Wessells H, Morey A, Souter L, et al. Urethral stricture disease guideline amendment (2023). *J Urol.* 2023;210(1):64–71. doi: 10.1097/JU.0000000000003482 EDN: [LGSOCE](#)
65. Liu Y, Zhuang L, Ye W, et al. One-stage dorsal inlay oral mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture. *BMC Urol.* 2014;14:35. doi: 10.1186/1471-2490-14-35
66. Girotra M, Soota K, Klair JS, et al. Endoscopic management of post-liver transplant biliary complications. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(5):446–459. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.446
67. Ladna M., Gorrepati V, King W, et al. Evidence-Based Endoscopic Management of Benign Biliary Strictures. *Curr Treat Options Gastro.* 2022;20:484–500. doi.org/10.1007/s11938-022-00396-9
68. Kurenkov AV, Novruzbekov MS, Magomedov KM, et al. Endoscopic diagnosis and treatment of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018;10(1):7–14. doi: 10.23873/2074-0506-2018-10-1-7-14 EDN: [YRSHHG](#)
69. Poley JW, Ponchon T, Puspoeck A, et al. Fully covered self-expanding metal stents for benign biliary stricture after orthotopic liver transplant: 5-year outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2020;92(6):1216–1224. doi: 10.1016/j.gie.2020.04.078 EDN: [KJQIZL](#)
70. Jang SI, Choi J, Lee DK. Magnetic compression anastomosis for treatment of benign biliary stricture. *Dig Endosc.* 2015;27(2):239–249. doi: 10.1111/den.12319 EDN: [UTCEKT](#)
71. Mayorca-Guiliani AE, Leeming DJ, Henriksen K, et al. ECM formation and degradation during fibrosis, repair, and regeneration. *NPJ Metab Health Dis.* 2025;3(1):25. doi: 10.1038/s44324-025-00063-4 EDN: [VTLDNF](#)
72. Iwata K, Mikami Y, Kato M, et al. Pathogenesis and management of gastrointestinal inflammation and fibrosis: from inflammatory bowel diseases to endoscopic surgery. *Inflamm Regen.* 2021;41(1):21. doi: 10.1186/s41232-021-00174-7 EDN: [XJVAEP](#)
73. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical trials with mesenchymal stem cells: an update. *Cell Transplant.* 2016;25(5):829–848. doi: 10.3727/096368915x689622 EDN: [WSECPD](#)
74. Lu W, Allickson J. Mesenchymal stromal cell therapy: Progress to date and future outlook. *Mol Ther.* 2025;33(6):2679–2688. doi: 10.1016/j.yithe.2025.02.003 EDN: [PXRJII](#)
75. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet.* 2004;363(9419):1439–1441. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16104-7
76. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10051):1281–1290. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31203-x
77. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials.* 2006;27(19):3675–3683. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.02.014 EDN: [KIGCOJ](#)
78. Okano T, Yamada N, Sakai H, Sakurai Y. A novel recovery system for cultured cells using plasma-treated polystyrene dishes grafted with poly(N-isopropylacrylamide). *J Biomed Mater Res.* 1993;27(10):1243–1251. doi: 10.1002/jbm.820271005
79. Ohki T, Yamato M, Ota M, et al. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets. *Gastroenterology.* 2012;143(3):582–588.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.050
80. Yamaguchi N, Isomoto H, Kobayashi S, et al. Oral epithelial cell sheets engraftment for esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection of squamous cell carcinoma and airplane transportation. *Sci Rep.* 2017;7(1):17460. doi: 10.1038/s41598-017-17663-w
81. Keane TJ, DeWard A, Londono R, et al. Tissue-specific effects of esophageal extracellular matrix. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(17–18):2293–2300. doi: 10.1089/ten.TEA.2015.0322

82. Kim IG, Park SA, Lee S-H, et al. Transplantation of a 3D-printed tracheal graft combined with iPS cell-derived MSCs and chondrocytes. *Sci Rep*. 2020;10(1):4326. doi: 10.1038/s41598-020-61405-4 EDN: [QLWKUS](#)
83. Dang LH, Hung SH, Tseng Y, et al. Partial decellularized scaffold combined with autologous nasal epithelial cell sheet for tracheal tissue engineering. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10322. doi: 10.3390/ijms221910322 EDN: [EBHUZV](#)
84. Raya-Rivera A, Esquiliano DR, Yoo JJ, et al. Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: an observational study. *Lancet*. 2011;377(9772):1175–1182. doi: 10.1016/s0140-6736(10)62354-9
85. Meng W, Li N, Lv F, et al. SiRNA-targeting TGF- $\beta$ 1 based on nanoparticle-coated ureteral stents to inhibit ureteral stricture. *ACS Biomater Sci Eng*. 2025;11(6):3477–3487. doi: 10.1021/acsbiomaterials.4c01925 EDN: [RJELJR](#)
86. Yan J, Ye Z, Wang X, et al. Recent research progresses of bioengineered biliary stents. *Mater Today Bio*. 2024;29:101290. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101290 EDN: [VSLQZG](#)
87. Hara T, Soyama A, Adachi T, et al. Ameliorated healing of biliary anastomosis by autologous adipose-derived stem cell sheets. *Regen Ther*. 2020;14:79–86. doi: 10.1016/j.reth.2019.11.001 EDN: [OXYVVA](#)
88. Lightner AL, Dadgar N, Vaidya A, et al. Mesenchymal stem cells: A novel treatment option for primary sclerosing cholangitis. *Cell Biol Int*. 2023;47(2):467–479. doi: 10.1002/cbin.11943 EDN: [BGFQUQ](#)
89. Jiang X, Tsitsiou E, Herrick SE, Lindsay MA. MicroRNAs and the regulation of fibrosis. *FEBS J*. 2010;277(9):2015–2021. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07632.x EDN: [NZZJTN](#)
90. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(6):325–338. doi: 10.1038/nrneph.2016.48
91. Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, et al. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- $\beta$ -mediated fibrosis. *Nat Commun*. 2012;3:735. doi: 10.1038/ncomms1734
92. Henderson NC, Sheppard D. Integrin-mediated regulation of TGF $\beta$  in fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(7):891–896. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.10.005
93. Liu RM, Desai LP. Reciprocal regulation of TGF- $\beta$  and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis. *Redox Biol*. 2015;6:565–577. doi: 10.1016/j.redox.2015.09.009
94. Cushing L, Kuang P, Lü J. The role of miR-29 in pulmonary fibrosis. *Biochem Cell Biol*. 2015;93(2):109–118. doi: 10.1139/bcb-2014-0095 EDN: [XZAINF](#)
95. Iizuka M, Konno S. Wound healing of intestinal epithelial cells. *World J Gastroenterol*. 2011;17(17):2161–2171. doi: 10.3748/wjg.v17.i17.2161
96. Fan S, Boerner K, Muraleedharan CK, et al. Epithelial JAM-A is fundamental for intestinal wound repair in vivo. *JCI Insight*. 2022;7(17):e158934. doi: 10.1172/jci.insight.158934 EDN: [VXCINC](#)
97. Swindle MM, Makin A, Herron AJ, et al. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol*. 2012;49(2):344–356. doi: 10.1177/0300985811402846
98. Ribitsch I, Baptista PM, Lange-Consiglio A, et al. Large animal models in regenerative medicine and tissue engineering: to do or not to do. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:972. doi: 10.3389/fbioe.2020.00972 EDN: [QLQQXU](#)
99. Gonzalez LM, Moeser AJ, Blikslager AT. Porcine models of digestive disease: the future of large animal translational research. *Transl Res*. 2015;166(1):12–27. doi: 10.1016/j.trsl.2015.01.004
100. Khalid T, Soriano L, Lemoine M, et al. Development of tissue-engineered tracheal scaffold with refined mechanical properties and vascularisation for tracheal regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1187500. doi: 10.3389/fbioe.2023.1187500 EDN: [JODCZN](#)
101. Maljaars L, Gudde A, Oosthuysen A, et al. The regenerative capacity of tissue-engineered amniotic membranes. *ACS Appl Bio Mater*. 2024;7(3):1441–1448. doi: 10.1021/acsabm.3c00765 EDN: [IXGMKY](#)
102. Purbantoro SD, Taephatthanasagon T, Purwaningrum M, et al. Trends of regenerative tissue engineering for oral and maxillofacial reconstruction in veterinary medicine. *Front Vet Sci*. 2024;11:1325559. doi: 10.3389/fvets.2024.1325559 EDN: [KPKHNZ](#)
103. Li C, Wang B. Mesenchymal stem/stromal cells in progressive fibrogenic involvement and anti-fibrosis therapeutic properties. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:902677. doi: 10.3389/fcell.2022.902677 EDN: [GKLAXK](#)
104. Baranovskii DS, Klabukov ID, Arguchinskaya NV, et al. Adverse events, side effects and complications in mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Investig*. 2022;9:7. doi: 10.21037/sci-2022-025 EDN: [AXUOMK](#)
105. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal stromal cells: clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell*. 2018;22(6):824–833. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.004
106. Klinkhammer BM, Floege J, Boor P. PDGF in organ fibrosis. *Mol Aspects Med*. 2018;62:44–62. doi: 10.1016/j.mam.2017.11.008
107. Wang S, Yu H, Liu S, et al. Regulation of idiopathic pulmonary fibrosis: a cross-talk between TGF- $\beta$  signaling and MicroRNAs. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1415278. doi: 10.3389/fmed.2024.1415278 EDN: [QWVOIK](#)
108. Sun X, Joost S, Kasper M. Plasticity of epithelial cells during skin wound healing. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2023;15(5):a041232. doi: 10.1101/cshperspect.a041232 EDN: [FFOGFI](#)
109. Park SE, Georgescu A, Huh D. Organoids-on-a-chip. *Science*. 2019;364(6444):960–965. doi: 10.1126/science.aaw7894

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

### AUTHORS' INFO

<b>*Автор, ответственный за переписку:</b>	
<b>*Александрюшкина Наталья Андреевна</b> , канд. биол. наук; адрес: Россия, 119192, Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 27, к. 10; ORCID: 0000-0003-4946-7843; eLibrary SPIN: 3611-7954; e-mail: alexandrushkinana@my.msu.ru	<b>*Natalya A. Alexandrushkina</b> , Cand. Sci. (Biology); address: 27 Lomonosovskiy ave, unit 10, Moscow, Russia, 119192; ORCID: 0000-0003-4946-7843; eLibrary SPIN: 3611-7954; e-mail: alexandrushkinana@my.msu.ru
<b>Соавторы:</b>	
<b>Глазьева Валентина Сергеевна</b> ; ORCID: 0009-0001-4858-0337; eLibrary SPIN: 4595-5373; e-mail: glazievavs@my.msu.ru	<b>Valentina S. Glazieva</b> ; ORCID: 0009-0001-4858-0337; eLibrary SPIN: 4595-5373; e-mail: glazievavs@my.msu.ru
<b>Водопетова Мария Алексеевна</b> ; ORCID: 0009-0004-0822-8322; eLibrary SPIN: 3688-9101; e-mail: vodopetova.maria@yandex.ru	<b>Maria A. Vodopetova</b> ; ORCID: 0009-0004-0822-8322; eLibrary SPIN: 3688-9101; e-mail: vodopetova.maria@yandex.ru
<b>Шершнева Ангелина Вячеславовна</b> ; ORCID: 0000 0003 0426 2908; eLibrary SPIN: 1723-4560; e-mail: angelsher@mail.ru	<b>Angelina V. Shershneva</b> ; ORCID: 0000 0003 0426 2908; eLibrary SPIN: 1723-4560; e-mail: angelsher@mail.ru
<b>Каргалинина Ксения Геннадьевна</b> ; ORCID: 0009-0009-0461-4820; eLibrary SPIN: 8508-4176; e-mail: kseniiakargalinina@gmail.com	<b>Kseniia G. Kargalinina</b> ; ORCID: 0009-0009-0461-4820; eLibrary SPIN: 8508-4176; e-mail: kseniiakargalinina@gmail.com
<b>Ахаладзе Дмитрий Гурамович</b> , д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-1387-209X; eLibrary SPIN: 7714-9343; e-mail: dgakhaladze@gmail.com	<b>Dmitry G. Akhaladze</b> , MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-1387-209X; eLibrary SPIN: 7714-9343; e-mail: dgakhaladze@gmail.com
<b>Макаревич Павел Игоревич</b> , д-р мед. наук; ORCID: 0000-0001-8869-5190; eLibrary SPIN: 7259-9180; e-mail: makarevichpi@my.msu.ru	<b>Pavel I. Makarevich</b> , MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-8869-5190; eLibrary SPIN: 7259-9180; e-mail: makarevichpi@my.msu.ru

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Органоспецифические особенности слизистых оболочек: гистология, репарация и фиброгенез

Орган/слизистая оболочка	Гистологическая характеристика	Преобладающий тип репарации	Ключевые клеточные и молекулярные регуляторы фиброгенеза	Клинический риск стенозирования
Пищевод	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпителий: многослойный плоский неороговевающий;</li> <li>- Ниши: базальный слой;</li> <li>- Строма: выраженная мышечная пластинка слизистой; подслизистая основа с концевыми отделами сложных разветвлённых трубчато-альвеолярных желёз</li> </ul>	Миграция и пролиферация кератиноцитов базального слоя; при глубоком повреждении (с разрушением мышечной пластинки) происходит замещение грануляционной тканью с последующим рубцеванием	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клетки: резидентные фибробласты подслизистой основы;</li> <li>- Пути/факторы: TGF-β/SMAD, PDGF, YAP/TAZ (активация механическим стрессом);</li> <li>- Процесс: концентрическое рубцевание с избыточным синтезом коллагена I и III типов</li> </ul>	Очень высокий; узкий просвет, циркулярная ориентация волокон, постоянная механическая и химическая нагрузка (пассажи пищи, рефлюкс); частые рецидивы после дилатации
Кишечник	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпителий: однослойный цилиндрический;</li> <li>- Ниши: стволовые клетки Lgr5<sup>+</sup> в криптах;</li> <li>- Строма: рыхлая волокнистая соединительная ткань с собственной пластинкой и обильными лимфоидными элементами (Пейеровы бляшки).</li> </ul>	Быстрая реэпителизация за счёт пролиферации клеток-предшественников крипт (в течение часов; регуляция иммунными клетками и микробиотой [11])	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клетки: гетерогенные субпопуляции фибробластов собственной пластинки (CXCL14<sup>+</sup>, MMP<sup>+</sup>/WNT5A<sup>+</sup>);</li> <li>- Пути/факторы: TGF-β/SMAD, Wnt/β-катенин, интегрин; </li> <li>- Процесс: трансмуральный фиброз, часто асимметричный, с выраженным утолщением стенки</li> </ul>	Высокий при хроническом воспалении (болезнь Крона); формирование ригидных, протяжённых стриктур, часто резистентных к медикаментозной терапии
Желчные протоки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпителий: однослойный цилиндрический (холангиоциты);</li> <li>- Ниши: холангиоциты, обладающие пролиферативным потенциалом;</li> <li>- Строма: тонкая фиброзно-мышечная прослойка, контакт с перибиллярными клетками Ито (в печени)</li> </ul>	«Дуктулярная реакция» — пролиферация холангиоцитов в ответ на повреждение; при обструкции — быстрое развитие перидуктального фиброза [24]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клетки: активированные клетки Ито (перибиллярные миофибробласты) и фибробласты стромы;</li> <li>- Пути/факторы: TGF-β, PDGF, Hedgehog;</li> <li>- Процесс: концентрический перидуктальный фиброз, приводящий к сдавлению просвета</li> </ul>	Высокий; небольшой исходный диаметр протока; высокая частота рестенозов после хирургических вмешательств и трансплантации печени
Панкреатический проток	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпителий: однослойный цилиндрический, сходный с холангиоцитарным;</li> <li>- Ниши: протоковые эпителиальные клетки;</li> <li>- Строма: плотная волокнистая соединительная ткань</li> </ul>	Регенерация за счёт пролиферации протокового эпителия; при хроническом панкреатите — выраженное перидуктальное и интрабулярное фиброзирование	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клетки: активированные панкреатические звёздчатые клетки, фибробласты;</li> <li>- Пути/факторы: TGF-β, CTGF, ROS;</li> <li>- Процесс: фиброз, идущий от протоков к паренхиме, с деформацией и стриктурами протоков</li> </ul>	Средний/Высокий при хроническом панкреатите; стриктуры протока могут быть причиной обструкции, боли и экзокринной недостаточности

**Морфология / Morphology**  
 Научные обзоры / Reviews  
 DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.696829>

Трахея и бронхи	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпителий: многоядный реснитчатый призматический;</li> <li>- Ниши: базальные клетки (KRT5+/TP63<sup>+</sup>), секреторные клетки;</li> <li>- Строма: выраженная фиброзно-хрящевая основа, собственная пластинка содержит серомукозные железы</li> </ul>	Регенерация через пролиферацию и дифференцировку базальных клеток; критически зависит от функции резидентных макрофагов [23]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клетки: субэпителиальные фибробласты, перихондриальные клетки;</li> <li>- Пути/факторы: TGF-<math>\beta</math>, EGFR, Notch, нарушение разрешения воспаления;</li> <li>- Процесс: кольцевидный фиброз с возможной оксификацией, грануляционная ткань в просвете</li> </ul>	Очень высокий; жёсткий каркас и малый запас растяжимости; любое сужение просвета критично для дыхательной функции; частые рецидивы после эндоскопических вмешательств
Уретра	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпителий: многослойный переходный (уротелий), дистальные отделы — многослойный плоский;</li> <li>- Ниши: базальные клетки уротелия;</li> <li>- Строма: богато васкуляризованная собственная пластинка из рыхлой волокнистой ткани, губчатое тело (в пещеристой части)</li> </ul>	Медленная реэпителизация; склонность к хронизации процесса при нарушении васкуляризации (ишемии) и наличии инфекции [26]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клетки: фибробласты собственной пластинки, клетки кавернозной ткани;</li> <li>- Пути/факторы: TGF-<math>\beta</math>, HIF-1<math>\alpha</math> (гипоксия), факторы роста (FGF);</li> <li>- Процесс: плотное круговое рубцевание, часто протяжённое, с облитерацией микрососудов</li> </ul>	Высокий; длительный ишемический компонент при травме; высокий процент рецидивов после внутренней уретротомии (до 70%)
Мочеточник	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпителий: переходный;</li> <li>- Ниши: базальные клетки;</li> <li>- Строма: спиралевидно расположенные пучки гладких миоцитов; рыхлая соединительная ткань собственной пластинки</li> </ul>	Сходен с уретрой; длительная обструкция приводит к атрофии эпителия и гипертрофии гладкой мускулатуры с последующим фиброзом	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клетки: интерстициальные фибробласты, гладкомышечные клетки;</li> <li>- Пути/факторы: TGF-<math>\beta</math>, ангиотензин II, механическое напряжение;</li> <li>- Процесс: периуретеральный и интрамуральный фиброз, ведущий к ригидности стенки и нарушению перистальтики</li> </ul>	Высокий при хирургических вмешательствах; потеря перистальтики и стриктура ведут к гидронефрозу и потере функций почки
Носослёзный проток	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпителий: двурядный цилиндрический (с реснитчатыми и бокаловидными клетками), ближе к полости носа многослойный плоский;</li> <li>- Ниши: базальные клетки;</li> <li>- Строма: обильная кавернозная ткань в собственной пластинке, слизистые железы</li> </ul>	Быстрая эпителизация при поверхностных повреждениях; глубокие травмы или хроническое воспаление ведут к облитерации узкого просвета	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клетки: фибробласты собственной пластинки;</li> <li>- Пути/факторы: TGF-<math>\beta</math>, хроническое воспаление (дакриоцистит);</li> <li>- Процесс: облитерирующий фиброз</li> </ul>	Высокий; чрезвычайно узкий просвет (~1 мм); любое рубцевание ведёт к функциональной обструкции и дакриоциститу
Эндометрий	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпителий: однослойный цилиндрический;</li> <li>- Ниши: стволовые клетки в базальном слое;</li> <li>- Строма: клеточная рыхлая соединительная ткань с децидуалоподобной трансформацией</li> </ul>	Физиологическая, безрубцовая регенерация в каждом менструальном цикле; характерны быстрая резолюция воспаления и активный, но строго контролируемый ангиогенез	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клетки: стромальные фибробласты, подверженные циклическим изменениям;</li> <li>- Пути/факторы: эстрогены, прогестерон, контролируемая гипоксия (HIF), TGF-<math>\beta</math> с быстрым разрешением</li> <li>- Процесс: фиброз не характерен, модель идеальной реституции у взрослого человека</li> </ul>	Отсутствует в норме; модель для изучения механизмов, предотвращающих патологическое рубцевание; фиброз возникает только при глубоком повреждении базального слоя

**Морфология / Morphology**  
Научные обзоры / Reviews  
DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.696829>