



Клеточные технологии в колопроктологии

Леонтьев А.В.^{1,2}, Грозина Е.О.¹, Никитина И.А.¹, Киценко Ю.Е.³, Сытьков В.В.^{4,5}, Орлюк М.А.², Хавкин А.И.⁶, Сурков А.Н.^{7,8}

- ¹ ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова ДЗМ, (ул. Новогиреевская д. 1 корпус 1, г. Москва, 111123, Россия)
- ² Московский финансово-промышленный университет «Синергия», (Ленинградский проспект, д. 80, стр.40, г. Москва, Россия)
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия)
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России»), (ул. Москворечье, д. 20, г. Москва, 115409, Россия)
- ⁶ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, д. 62, Москва, 115093, Россия)
- ⁷ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Литовский бульвар 1А, Москва, Россия)
- ⁸ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Леонтьев А.В., Грозина Е.О., Никитина И.А., Киценко Ю.Е., Сытьков В.В., Орлюк М.А., Хавкин А.И., Сурков А.Н. Клеточные технологии в колопроктологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(6): 135–141 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-135-141

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

gastropedclin

@gmail.com

Леонтьев Александр Владимирович, д.м.н., врач-колопроктолог
Грозина Елена Олеговна, врач-колопроктолог
Никитина Ирина Александровна, врач-колопроктолог
Киценко Юрий Евгеньевич, к.м.н., врач-колопроктолог, доцент кафедры факультетской хирургии № 1
Сытьков Валентин Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии
Орлюк Мария Анатольевна, к.м.н., заведующая кафедрой хирургических болезней медицинского факультета
Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института
Сурков Андрей Николаевич, д.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии для детей, врач-гастроэнтеролог

Резюме

Современная регенеративная хирургия – перспективное междисциплинарное направление, основанное на применении стволовых клеток и созданных методами клеточной инженерии полноценных тканевых эквивалентов. Эти клетки способны дифференцироваться в специализированные типы, а также модулировать воспалительные процессы, что открывает широкие возможности для восстановления поврежденных тканей. Особый интерес представляют мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК), обладающие высокой пластичностью. Они могут дифференцироваться в различные клеточные линии, включая адипогенную, хондрогенную, остеогенную, миогенную, а также в клетки поджелудочной железы, гепатоциты и нейрогенные клетки. Еще одним важным инструментом регенеративной медицины является плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP). Ее преимущества заключаются в простоте получения и минимальном риске иммунных реакций.

Ключевые слова: регенеративная хирургия, колоректальная хирургия, стволовые клетки, клеточные технологии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TYFYBO



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-238-6-135-141>

Cellular technologies in proctology

A.V. Leontiev^{1,2}, E.O. Grozina¹, I.A. Nikitina¹, Yu.E. Kitsenko³, V.V. Sytkov^{4,5}, M.A. Orlyuk², A.I. Khavkin⁶, A.N. Surkov^{7,8}

¹ Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, (1 p. 1, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russia)

² Moscow Financial and Industrial University "Synergy", (80, Building 40, Leningradsky Ave., Moscow, Russia)

³ Sechenov University, (8–2 Trubetskaya str. Moscow, 119991, Russia)

⁴ Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, (20, Moskvorechye str., Moscow, 115409, Russia)

⁶ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62 Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)

⁷ Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Scientific and Clinical Center No. 2, Federal State Budgetary Scientific Institution "Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky", (1A, Litovsky Boulevard, Moscow, Russia)

⁸ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia)

For citation: Leontiev A.V., Grozina E.O., Nikitina I.A., Kitsenko Yu.E., Sytkov V.V., Orlyuk M.A., Khavkin A.I., Surkov A.N. Cellular technologies in proctology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(6): 135–141. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-135-141

✉ **Corresponding author:**

Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com

Alexander V. Leontiev, MD, Coloproctologist; ORCID: 0000-0003-3363-6841

Elena O. Grozina, Coloproctologist; ORCID: 0009-0002-8702-2714

Irina A. Nikitina, Coloproctologist; ORCID: 0009-0000-3200-6261

Yuri E. Kitsenko, PhD, a doctor-coloproctologist, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 1; ORCID: 0000-0002-4415-6141

Valentin V. Sytkov, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery; ORCID: 0000-0001-6152-5963

Maria A. Orlyuk, PhD, Head of the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Medicine; ORCID: 0009-0000-0176-4588

Anatoly I. Khavkin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases at the Medical Institute; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Andrey N. Surkov, MD, Head. Department of Gastroenterology for Children, Gastroenterologist; ORCID: 0000-0002-3697-4283

Summary

Modern regenerative surgery is a promising interdisciplinary field based on the use of stem cells and fully functional tissue equivalents created through cellular engineering techniques. These cells can differentiate into specialized cell types and modulate inflammatory processes, offering broad potential for the repair of damaged tissues. Of particular interest are multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs), which exhibit high plasticity. They can differentiate into various cell lineages, including adipogenic, chondrogenic, osteogenic, and myogenic, as well as pancreatic cells, hepatocytes, and neural cells. Another key tool in regenerative medicine is platelet-rich plasma (PRP). Its advantages include ease of preparation and a minimal risk of immune reactions.

Keywords: regenerative surgery, colorectal surgery, stem cells, cell technologies

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Цель исследования. Анализ современного состояния проблемы, актуальные и перспективные направления клеточной терапии с учетом данных научной литературы: применение стромально-васкулярной фракции (СВФ), обогащенной тромбоцитами плазмы и других клеточных технологий.

Методы и материалы. Был выполнен обзор научных статей, авторских публикаций и электронных ресурсов MEDLINE, SCI-HUB, PUBMED, RUPROCTOLOGY, GOOGLE SCHOLAR по указанному ключевым словам. В качестве критериев отбора литературы выступали её актуальность, полное соответствие теме и методам исследования, а также современность источников.

Введение

Первые предположения о существовании стволовых клеток появились в XIX веке, однако официальный термин «стволовая клетка» (нем. Stammzelle) был введен русским гистологом Александром Максимовым в 1909 году в ходе исследований гемопоэза [1]. История применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в колопроктологии берёт начало в 1960-х годах с исследований по трансплантации костного мозга, где были обнаружены их регенеративные свойства. Использование тромбоцитарных факторов роста для стимуляции заживления тканей стало активно развиваться в конце XX века. В 1998 году группа Джеймса Томсона (США) впервые выделила и культивировала эмбриональные стволовые клетки человека [2]. Примерно в тот же период были изолированы МСК из жировой ткани и проведены первые успешные трансплантации нейтральных стволовых клеток [3]. С 2004 по 2007 год японские исследователи добились значительных успехов в тканевой инженерии, создав искусственные капиллярные сети, сердечные клапаны и роговицу. В это же время американские учёные разработали методы выращивания функциональных клеток мочевого пузыря, скелетных мышц и нейронов in vitro [4].

В период 2006–2008 годов появились первые клинически значимые публикации, подтверждающие эффективность плазмы, богатой тромбоцитами (PRP), для лечения мягкотканых повреждений и хронических ран. Однако первые исследования в этом направлении начались значительно раньше [1].

Современные исследования подтверждают, что МСК способны дифференцироваться в специализированные клеточные линии, включая адипоциты (адипогенная дифференцировка), хондроциты (хондрогенная), остециты (остеогенная), миоциты (миогенная), а также демонстрируют потенциал к дифференцировке в направлении панкреатических β -клеток, гепатоцитов и нейрональных клеток [5, 6]. В колопроктологии эта способность играет ключевую роль в регенерации слизистой

кишечника, модуляции воспалительного ответа, ангиогенеза и восстановлении тканей, что способствует уменьшению образования рубцов, улучшению трофики тканей и частичному восстановлению функций органа. Экспериментальные методы клеточной терапии показывают перспективность в лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), аноректальных повреждений и послеоперационных осложнений [5, 7, 8]. Отдельное направление исследований изучает потенциал МСК и эмбриональных стволовых клеток в комплексной терапии колоректального рака, где их действие может включать ингибирование опухолевого роста, модуляцию микроокружения опухоли и усиление эффекта стандартной терапии [9, 10]; однако есть данные и об обратном воздействии [11].

Значительный клинический интерес вызывает применение как свежеевыделенных аутологичных стромальных клеток жировой ткани (стромально-васкулярной фракции – СВФ), так и аллогенных клеточных продуктов, что подтверждается исследованиями их безопасности и эффективности [12, 13]. Параллельно активно исследуется применение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) в колопроктологии, демонстрирующее сравнимую терапевтическую ценность. Также перспективными направлениями являются аллотрансплантация дермальных фибробластов в зону кишечного анастомоза и использование аллогенных МСК костного мозга.

Современные клеточные технологии представляют собой динамично развивающееся направление в колопроктологии. По данным клинических исследований, эти методы позволяют улучшать результаты лечения, снижать частоту послеоперационных осложнений и повышать качество жизни пациентов. В данном обзоре систематизированы современные данные литературы, включая оригинальные исследования, по применению стволовых клеток (аутологичных и аллогенных), стромально-васкулярной фракции, дермальных фибробластов и обогащенной тромбоцитами плазмы.

Применение стволовых клеток в колопроктологии

В последние десятилетия клеточная терапия, основанная на применении МСК, заняла важное место в регенеративной медицине благодаря их регенеративному потенциалу, иммуномодулирующим эффектам и паракринной секреции биологически активных молекул. Особый клинический интерес представляет применение этих технологий в колопроктологии, где они демонстрируют эффективность при тяжелом течении воспалительных заболеваний кишечника, послеоперационных осложнениях и травмах. Согласно клиническим исследованиям, традиционная терапия часто оказывается недостаточной при рефрактерных формах болезни Крона, тяжелой атаке язвенного колита, а также при послеоперационных осложнениях (несостоятельность анастомозов, свищи) [14,

15]. Механизмы действия МСК в колопроктологии включают стимуляцию регенерации тканей через дифференцировку и паракринные эффекты, подавление патологического воспаления, модуляцию местного и системного иммунного ответа, стимуляцию ангиогенеза. Эти свойства открывают новые перспективы для комплексного лечения и восстановления функций кишечника.

Современные исследования подтверждают, что экзосомы, выделенные из МСК пуповины человека, играют ключевую роль в регенерации тканей при воспалительных повреждениях. При системном введении эти частицы демонстрируют тропизм к тканям толстого кишечника, что позволило улучшить выживаемость, снизить тяжесть симптомов и уменьшить воспалительные

изменения у пациентов с язвенным колитом. Механизм действия связан с регуляцией убиквитин-протеасомной системы, где ключевые белки воспаления подвергаются убиквитинированию – процессу ковалентного связывания с молекулами убиквитина, что приводит к их деградации. Исследования подтверждают, что экзосомы МСК костного мозга при системном введении уменьшают потерю массы тела и снижают индекс активности заболевания (DAI) [16]. При колоректальном раке описанные ранее свойства могут давать двойной эффект, что подтверждается соответствующими исследованиями. С одной стороны, за счет ингибирования пролиферации, снижения миграции опухолевых клеток и апоптоз через доставку микроРНК miR-16-5p достигается противоопухолевый эффект [16, 17]. С другой стороны, за счет поддержки ангиогенеза и иммуносупрессии возможен рост злокачественных новообразований [18].

Исследования энтеральной нервной системы (ЭНС) – обширной сети нейронов и глиальных клеток в стенке желудочно-кишечного тракта – позволили изучить новые методы восстановления её функций, включая моторику. Один из перспективных подходов предполагает трансплантацию нейронов или стволовых клеток, что в будущем может помочь при лечении заболеваний, связанных с повреждением ЭНС (например, болезни Гиршпрунга). В частности, исследуется возможность использования энтеральных нейральных стволовых клеток, выделенных из ЖКТ, или клеток, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC). Однако применение таких методов в клинической практике пока ограничено [19, 20].

Несостоятельность колоректального анастомоза – частое и опасное осложнение в хирургии, способное привести к летальному исходу. Экспериментальные данные свидетельствуют, что применение многослойных пластов миообластов скелетных мышц человека может снижать риск

этого осложнения. В исследованиях на животных (крысах) такой метод достоверно уменьшал образование абсцессов в зоне анастомоза и ускорял регенерацию слизистой оболочки кишечника. Однако для внедрения в клиническую практику необходимы дальнейшие испытания [21].

При неэффективности консервативной терапии и традиционных хирургических методов лечения сложных свищей прямой кишки и постлучевых повреждений перспективным направлением является микроинъекционная аутоотрансплантация жировой ткани (липофилинг). Данный метод изучался у пациентов со сложными и рецидивными свищами прямой кишки, а также поздними лучевыми повреждениями мягких тканей, включая ректовагинальные свищи. Первым этапом выполняется забор жировой ткани методом шприцевой липосакции с предварительной инфильтрацией раствором Кляйна. Затем проводится центрифугирование аспирата при ускорении 1250 G в течение 3 минут с последующим введением очищенного трансплантата через кожные проколы с использованием шприцов типа Luer-lock. Техника введения зависит от характера патологического процесса: ретроградная, веерная, эндоскопическая. Наибольшая жизнеспособность клеток отмечается при заборе ткани из живота, спины и флангов, минимальная – с наружной поверхности бедер. Важное значение имеет техника забора (рекомендуется поддерживать слабое отрицательное давление). Использование стромально-васкулярной фракции, содержащей мезенхимальные стромальные клетки, демонстрирует регенеративный потенциал за счет способности клеток мигрировать в зоны повреждения, стимуляции ангиогенеза и модуляции воспалительного ответа. Предварительные результаты свидетельствуют о безопасности метода, однако для оценки его эффективности в колопроктологии требуются дальнейшие исследования [22, 23].

Применение клеток плазмы в колопроктологии

Активное внедрение PRP-терапии в колопроктологическую практику началось в 2010-х годах. Наиболее изучено применение при лечении хронических анальных трещин, терапии радиационно-индуцированного фиброза и заживлении периаанальных язв.

Стандартный протокол процедуры следующий: выполняется забор венозной крови в пробирку с ЭДТА (2,5 мл для анализа уровня тромбоцитов) и 3,2% цитратом натрия (основной объем). Приготовление PRP проводится путем

центрифугирования при 200–400 G в течение 7 минут с последующим отделением плазменного слоя. Готовый препарат вводят, как правило, в модифицированном литотомическом положении пациента (применительно к колопроктологической практике), в объеме 2–10 мл. Характерной особенностью является умеренная болезненность в течение 2–3 дней. Процедуру при необходимости повторяют (1–2 раза в неделю до 5 сеансов).

Данная методика демонстрирует высокую эффективность и стабильность результатов [22, 24, 25].

Применение аллогенных клеток в колопроктологии

Применение аллогенных клеточных продуктов представляет собой перспективное направление регенеративной медицины. Активное развитие этой области в колопроктологии началось в 2000-х годах, с первыми клиническими исследованиями, опубликованными около 2010 года.

МСК обладают способностью к регенерации, делению и участию в восстановлении тканей, что делает их ценным инструментом в терапии различных колопроктологических заболеваний. Их широкое применение связано с развитием методов культивирования и безопасной трансплантации.

Было выявлено, что аллогенные МСК, полученные из костного мозга и жировой ткани, представляют собой безопасный и эффективный альтернативный подход к лечению как свищей, так и воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический эффект основывается на иммуномодулирующем действии и стимуляции ангиогенеза. Учитывая сложность проведения данного лечения, значимых неблагоприятных и серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией, не было отмечено [26].

Также существуют исследования по поводу терапии человеческими эпителиальными клетками амниона, которые не являются мезенхимальными. Основной целью терапии такими клетками была безопасность, эффективность по сравнению с традиционным лечением за счет выраженного противовоспалительного эффекта. Однократные дозы данных клеток вводились в аноперианальные дефекты после хирургического лечения. Исходя из результатов, проводимых исследований данным методом, можно сделать вывод, что местная

инъекция человеческими эпителиальными клетками амниона является безопасной, хорошо переносимой, осуществимой и демонстрирует улучшение качества жизни даже при сложной свищевой болезни Крона [27].

Лечение же аллогенными адипоцитными стволовыми клетками представляет собой возможность для регенеративной терапии, более эффективную при свищах болезни Крона. В ходе данного метода визуализирована клиническая ремиссия, определяемая отсутствием жалоб, окклюзией всех внешних отверстий и отсутствием выделений из свищей. Однако лечение приводит к полной ремиссии лишь у половины пациентов, преимущественно у лиц молодого возраста и с высокими свищами [12].

Таким образом, вышеописанный подход только становится рутинным в лечении пациентов хирургического профиля, поэтому дальнейшие исследования могут расширить показания к их использованию, упростить применение и повысить эффективность.

Применение липосом в колопроктологии

Липосомы – это сферические везикулы (пузырьки), состоящие из одного или нескольких фосфолипидных бислоев, разделённых водным пространством. Их структура позволяет транспортировать как гидрофильные, так и гидрофобные вещества. Размер липосом и количество слоёв могут значительно варьироваться.

Первые исследования липосомальных систем начались в 1960-х годах после открытия их способности инкапсулировать различные молекулы [28]. В 1970–1980-х годах липосомы стали применяться в фармацевтической промышленности для доставки лекарств. Однако в гастроэнтерологии и колопроктологии их использование оставалось ограниченным вплоть до начала 2000-х, когда появились первые экспериментальные работы по применению липосомальных форм для лечения воспалительных заболеваний кишечника [29].

Метод липосомальной доставки обладает рядом преимуществ: повышение биодоступности лекарственных средств, таргетное (целенаправленное) воздействие на поражённые ткани, снижение системных побочных эффектов, возможность комбинированной терапии [30]. Этот подход особенно перспективен в лечении колоректального рака и воспалительных заболеваний кишечника [31, 32, 33]. Липосомы эффективно доставляют такие препараты, как доксорубицин и цисплатин, повышая их концентрацию в опухолевой ткани и снижая токсичность для здоровых клеток [29]. В лечении колоректального рака особое внимание уделяется 5-фторурацилу (5-ФУ) – одному из наиболее распространённых химиотерапевтических средств для лечения КРР. Однако его применение ограничено из-за короткого периода полувыведения, низкой биодоступности и неселективного действия. Липосомальные формы 5-ФУ позволяют преодолеть эти ограничения [34, 35]. Также липосомы используются для доставки контрастных

веществ при МРТ и КТ, улучшая визуализацию опухолей кишечника [36, 37].

Современные разработки сосредоточены на увеличении специфичности доставки к опухолевым клеткам и стимул-чувствительных системах, высвобождающих препарат только в зоне поражения [38]. Эти направления особенно актуальны для метастатического колоректального рака, где традиционная химиотерапия часто недостаточно эффективна [39, 40].

Также для решения этой же проблемы разработаны системы доставки лекарств, специфичные для толстой кишки. Лекарство, всасывающееся в толстой кишке, абсорбируется слизистой оболочкой кишечника и затем попадает в системный кровоток. Современные системы направленной доставки лекарственных средств в толстую кишку используют несколько механизмов. pH-чувствительные системы активируются в щелочной среде толстой кишки. Фермент-зависимые системы расщепляются бактериальными ферментами. Магнитно-управляемые системы контролируются внешним магнитным полем. Рецептор-опосредованный транспорт обеспечивает целеуказание через специфические поверхностные маркеры.

В исследованиях в разное время были продемонстрированы твердые липидные наночастицы с инкапсулированными химиопрепаратами и наноносители на основе липидов имбиря [19, 35]. Однако часть исследователей позднее отозвали публикации в связи с выявленными ошибками (например, Zhang et al., 2021).

Более высокую эффективность и специфичность при захвате колоректальных опухолевых клеток продемонстрировали иммуномагнитные липосомы, нацеленные на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), за счет имитации структуры клеточных мембран достигая высокой специфичности захвата опухолевых клеток [31, 32]. Также альтернативной является гиалуроновая кислота,

которая в составе подобных наноносителей улучшает доставку 5-фторурацила в клетки HT-29 [19].

Хотя липосомальные технологии демонстрируют значительный потенциал в колопроктологии, для их широкого клинического внедрения

необходимы дополнительные доклинические исследования, масштабные клинические испытания и оптимизация производственных процессов, без которой данные технологии слишком трудоемки для рутинного применения.

Заключение

Современные клеточные технологии представляют значительный интерес для лечения осложнений после хирургических вмешательств и лучевой терапии, а также при злокачественных и воспалительных заболеваниях кишечника. Их потенциал открывает новые перспективы в регенеративной медицине и персонализированной терапии. Однако имеющиеся клинические данные остаются противоречивыми и требуют тщательной верификации.

Для объективной оценки эффективности и безопасности этих методов необходимо проведение масштабных рандомизированных контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения. Особое значение приобретает разработка стандартизированных протоколов применения клеточных продуктов, что позволит перевести перспективные экспериментальные подходы в плоскость доказательной клинической практики.

Литература | References

1. Kupova Yu.N., Kupov S.S. The term "Cell" and its significance for modern medicine. *Science of the young – Erud Juvenium*. 2014;(2). (in Russ.)
Купова Ю.Н., Купов С.С. Термин «Клетка» и его значение для современной медицины. *Наука молодых – Erud Juvenium*. 2014;(2).
2. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S. et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998 Nov 6;282(5391):1145–7. doi: 10.1126/science.282.5391.1145.
3. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J., Benhaim P., Lorenz H.P., Hedrick M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211–28. doi: 10.1089/107632701300062859.
4. Atala A. Recent developments in tissue engineering and regenerative medicine. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Apr;18(2):167–71. doi: 10.1097/01.MOP.0000193294.94646.BE.
5. Vorobyov G.I., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Kapuller L.L., Sukhikh G.T. The first clinical experience of using cell transplantation in surgical treatment of familial adenomatosis of the colon. *Bulletin of surgery of Kazakhstan*. 2010; (Special issue): 23–4. (in Russ.)
Воробьев Г.И., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Капуллер Л.Л., Сухих Г.Т. Первый клинический опыт применения клеточной трансплантации в хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. *Вестник хирургии Казахстана*. 2010;(Спецвыпуск):23–4.
6. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* (80-). 1999 Apr 2;284(5411):143–7. doi: 10.1126/SCIENCE.284.5411.143/SUPPL_FILE/983855S5_THUMB.GIF.
7. Forbes G.M., Sturm M.J., Leong R.W. et al. A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal crohn's disease refractory to biologic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan 1;12(1):64–71. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.021.
8. Kent I., Freund M.R., Agarwal S., Wexner S.D. The application of regenerative medicine in colorectal surgery. *Surg (United States)*. 2022 Apr 1;171(4):867–72. doi: 10.1016/j.surg.2021.08.026.
9. Guo G., Tan Z., Liu Y., Shi F., She J. The therapeutic potential of stem cell-derived exosomes in the ulcerative colitis and colorectal cancer. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Apr 1;13(1):138. doi: 10.1186/s13287-022-02811-5.
10. Wang M., Li J., Wang D., Xin Y., Pharmacotherapy Z.L.-B.&, 2023 undefined. The effects of mesenchymal stem cells on the chemotherapy of colorectal cancer. Elsevier M Wang, J Li, D Wang, Y Xin, Z Liu Biomedicine Pharmacother 2023•Elsevier.
11. Djouad F., Plence P., Bony C., Tropel P., Blood F.A., 2003 undefined. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. ashpublications.org.
12. Brochard C., Siproudhis L., Fathallah N., Zerbib P., Sabbagh C., Bouchard D., Etienney I., Cotte E. Allogenic Stem Cells in Anal Fistulas of Crohn's Disease: From Promising Premises to Real Life Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2025 Mar 1;31(3):671–6. doi: 10.1093/IBD/IZAE065.
13. Karpuk V.B., Porhanov V.A., Perova M.D., Gilevich I.V. Stromal cells of fat tissue for regenerative surgery. *Innovative Medicine of Kuban*. 2018;(3):64–71. (In Russ.)
Карпук В.Б., Порханов В.А., Перова М.Д., Гилевич И.В. Стромальные клетки жировой ткани в регенеративной хирургии. *Инновационная медицина Кубани*. 2018;(3):64–71.
14. Guo G., Tan Z., Liu Y., Shi F., She J. The therapeutic potential of stem cell-derived exosomes in the ulcerative colitis and colorectal cancer. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Dec 1;13(1). doi: 10.1186/S13287-022-02811-5.
15. 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 Sep 24;388(10051):1281–90. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31203-X.
16. Cai X., Zhang Z. yu, Yuan J. tao. et al. hucMSC-derived exosomes attenuate colitis by regulating macrophage pyroptosis via the miR-378a-5p/NLRP3 axis. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Dec 1;12(1). doi: 10.1186/S13287-021-02492-6.
17. Wang C.A., Chang I.H., Hou P.C. et al. DUSP2 regulates extracellular vesicle-VEGF-C secretion and pancreatic cancer early dissemination. *J Extracell Vesicles*. 2020 Jan 1;9(1). doi: 10.1080/20013078.2020.1746529.

18. Hu W., Wang W., Jiang X., Wang Z., Lin R. Mesenchymal stem cells can prevent or promote the progression of colon cancer based on their timing of administration. *J Transl Med.* 2023 Dec 1;21(1). doi: 10.1186/S12967-023-04028-3.
19. Mansoori B., Mohammadi A., Abedi-Gaballu F. et al. Hyaluronic acid-decorated liposomal nanoparticles for targeted delivery of 5-fluorouracil into HT-29 colorectal cancer cells. *J Cell Physiol.* 2020 Oct 1;235(10):6817–30. doi: 10.1002/JCP.29576.
20. Pan W., Rahman A.A., Ohkura T. et al. Autologous cell transplantation for treatment of colorectal aganglionosis in mice. *Nat Commun.* 2024 Dec 1;15(1). doi: 10.1038/S41467-024-46793-9.
21. Nakamura T., Yokoyama U., Kanaya T. et al. Multilayered Human Skeletal Muscle Myoblast Sheets Promote the Healing Process After Colonic Anastomosis in Rats. *Cell Transplant.* 2021;30. 10.1177/09636897211009559.
22. Leontyev A.V., Danilov M.A., Maleev Yu.V., Malyukov N.A. Use of autologous platelet-rich plasma in the complex treatment of radiation ulcers of the perianal region. *Journal of New Medical Technologies, eEdition.* 2021;15(6):44–9. (in Russ.) doi: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-7.
Леонтьев А.В., Данилов М.А., Малеев Ю.В., Малуков Н.А. Применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в комплексном лечении лучевых язв перианальной области. Вестник новых медицинских технологий. 2021;15(6):44–9. doi: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-7. – EDN HIQBKE.
23. Teryushkova Z.I., Vasilyev V.S., Kazachkov E.L. et al. Complete healing of postirradiation rectovaginal fistula with autologous fat grafting (case report). *Koloproktologia.* 2016;(3):70–75. (In Russ.) doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-3-70-75.
Терюшкова Ж.И., Васильев В.С., Казачков Е.Л., Васильев С.А., Карпов И.А., Шишменцев Н.Б., Васильев Ю.С., Васильев И.С., Димов Г.П., Маркина Т.Н. Клиническое наблюдение полного закрытия постлучевого ректовагинального свища методом микроинъекционной аутоотрансплантации жировой ткани. *Колонпроктология.* 2016;(3):70–75. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-3-70-75.
24. Ebrahimibagha H., Zeinalpour A. Platelet-rich plasma improves acute and chronic anal fissure, a randomized control trial. *Wound Repair Regen.* 2023 Sep 1;31(5):655–62. doi: 10.1111/WRR.13103.
25. Wang Y., Rao Q., Ma Y., Li X. Platelet-rich plasma in the treatment of anal fistula: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2023 Dec 1;38(1). doi: 10.1007/S00384-023-04367-Z.
26. Lightner A.L., Reese J., Ream J. et al. A Phase IB/IIA Study of Allogeneic, Bone Marrow-derived, Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Refractory Ileal-Anal Anastomosis and Peripouch Fistulas in the Setting of Crohn's Disease of the Pouch. *J Crohn's Colitis.* 2023 Apr 1;17(4):480–8. doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJAC172.
27. Keung C., Nguyen T.C., Lim R., Gerstenmaier A., Sievert W., Moore G.T. Local fistula injection of allogeneic human amnion epithelial cells is safe and well tolerated in patients with refractory complex perianal Crohn's disease: a phase I open label study with long-term follow up. *eBioMedicine.* 2023 Dec 1;98. doi: 10.1016/J.EBIOM.2023.104879.
28. Bangham A.D., Standish M.M., Watkins J.C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J Mol Biol.* 1965;13(1):238–52. doi: 10.1016/S0022-2836(65)80093-6.
29. Allen T.M., Cullis P.R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013 Jan 1;65(1):36–48. doi: 10.1016/J.ADDR.2012.09.037.
30. Farooque F., Wasi M., Mughees M.M. Liposomes as Drug Delivery System: An Updated Review. *J Drug Deliv Ther.* 2021 Oct 15;11(5-S):149–58. doi: 10.22270/JDDT.V11I5-S.5063.
31. Kuai J.H., Wang Q., Zhang A.J. et al. Epidermal growth factor receptor-Targeted immune magnetic liposomes capture circulating colorectal tumor cells efficiently. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan 21;24(3):351–9. doi: 10.3748/WJG.V24.I3.351.
32. Kumar A., Vaiphei K.K., Singh N. et al. Nanomedicine for colon-targeted drug delivery: strategies focusing on inflammatory bowel disease and colon cancer. *Nanomedicine.* 2024 Jun 20;19(15):1347–68. doi: 10.1080/17435889.2024.2350356.
33. Alfagih I.M., Alfagih I.M. Liposomes for Targeting RNA Interference-Based Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Liposomes – Recent Adv New Perspect Appl.* 2022 Sep 1. doi: 10.5772/INTECHOPEN.106829.
34. Bozzuto G., Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine.* 2015 Feb 2;10:975–99. doi: 10.2147/IJN.S68861.
35. Alrbyawi H. Stimuli-Responsive Liposomes of 5-Fluorouracil: Progressive Steps for Safe and Effective Treatment of Colorectal Cancer. *Pharmaceutics.* 2024 Jul 1;16(7). doi: 10.3390/PHARMACEUTICS16070966.
36. Al-Jamal W.T., Kostarelos K. Liposomes: From a clinically established drug delivery system to a nanoparticle platform for theranostic nanomedicine. *Acc Chem Res.* 2011 Oct 18;44(10):1094–104. doi: 10.1021/AR200105P.
37. Zhang J., Ali K., Wang J. Research Advances of Lipid Nanoparticles in the Treatment of Colorectal Cancer. *Int J Nanomedicine.* 2024;19:6693–715. doi: 10.2147/IJN.S466490.
38. Sercombe L., Veerati T., Moheimani F., Wu S.Y., Sood A.K., Hua S. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Front Pharmacol.* 2015;6(DEC). doi: 10.3389/FPHAR.2015.00286.
39. Leontev A.V., Grishina E.A., Danilov M.A., Nadina I.V., Shishin K.V. Endoscopic injections of autoplasmal rich in platelets in the treatment of postradiation ulcers of the rectum. *Koloproktologia.* 2023;22(3):85–93. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-85-93.
Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Данилов М.А., Надина И.В., Шишин К.В. Эндоскопические инъекции аутоплазмы, богатой тромбоцитами, в лечении постлучевых язв прямой кишки. *Колонпроктология.* 2023; т. 2, № 3, с 85–93. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-85-93.
40. Leontiev AV, Grishina EA, Danilov MA, et al. Using autologous microfragmented adipose tissue in the treatment of radiation-induced ulcerative proctitis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2023; 16(suppl.2):91–96. (in Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2):91–96.
Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Данилов М.А., и др. Применение аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани в лечении постлучевого язвенного проктита. Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, Прил. 2. – С. 91–96. doi: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2):91–96.