

Перспективы реконструктивной хирургии пищевода: тканевая инженерия или протезирование?

А.С. Аллахвердян

**ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ,
127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 4**

Автор, ответственный за переписку: Александр Сергеевич Аллахвердян, проф., д-р мед. наук, заведующий кафедрой торакальной хирургии и руководитель университетской клиники торакальной хирургии Российского университета медицины, allakhverdyan@yandex.ru

Аннотация

Введение. При заболеваниях пищевода часто выполняют операции по его резекции или полному удалению с пластическим восстановлением желудком или кишечником, что сопряжено с различными осложнениями непосредственно после операции и в отдаленном периоде (некроз транспланта, стенозы, анастомозит, рецидивы и т.д.). Замена собственного пищевода на имплантат – перспективный метод решения актуальной проблемы хирургии пищевода.

Цель данного обзора – обобщение знаний и описание текущего состояния исследований по созданию искусственного пищевода.

Материал и методы. В обзор включены иностранные и отечественные публикации по данной теме. Были проанализированы научные работы, найденные в электронных библиотеках eLIBRARY, Elektronische Zeitschriftenbibliothek, the Cochrane Library и PubMed на трех языках: русском, английском и немецком.

Заключение. Анализируемые публикации отражают два основных пути решения проблемы: разработка протезов на основе искусственных тканей и биоинженерное восстановление пищевода. Создание биоинженерного пищеводного транспланта возможно за счет объединения каркаса и клеточного компонента. Чтобы использование биоинженерного неозофагуса стало эффективным методом при лечении заболеваний пищевода, необходимо решить вопросы, связанные с его подвижностью, васкуляризацией, межклеточным взаимодействием и взаимодействием клеток с каркасом. В этом отношении создание бионического протеза пищевода с контролируемой двигательной функцией – возможный путь решения проблемы. Современные синтетические материалы и технологии позволяют создать все компоненты стенки пищевода. В настоящее время обозначенная проблема все еще находится на стадии разработки и экспериментов.

Ключевые слова: тканевая инженерия пищевода, протез пищевода, искусственный пищевод

Конфликт интересов Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Аллахвердян А.С. Перспективы реконструктивной хирургии пищевода: тканевая инженерия или протезирование? Трансплантология. 2025;17(4):504–514. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-4-504-514>

Perspectives for esophageal reconstructive surgery: tissue engineering or prosthetics?

A.S. Allakhverdyan

*Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006 Russia*

Corresponding author: Alexander S. Allakhverdyan, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department and University Clinic of Thoracic Surgery, Russian University of Medicine, allakhverdyan@yandex.ru

Abstract

Introduction. In diseases of the esophagus, operations are often performed to resect or completely remove it with plastic restoration with the stomach or intestine, which is associated with various complications immediately after surgery and in the late period (graft necrosis, stenosis, anastomosis, recurrence of the disease, etc.). Replacing one's own esophagus with an implant is a promising method for solving the urgent problem of esophageal surgery.

The purpose of this review is to summarize knowledge and describe the current state of research on the creation of an artificial esophagus.

Material and methods. The review includes foreign and domestic publications on this topic. Scientific papers found in the electronic libraries eLIBRARY, Elektronische Zeitschriftenbibliothek, the Cochrane Library and PubMed in three languages: Russian, English and German were analyzed.

Conclusion. The analyzed publications reflect two main ways to solve the problem: the development of prostheses based on artificial tissues and bioengineering restoration of the esophagus. The creation of a bioengineered esophageal transplant is possible due to the combination of a framework and a cellular component. In order for the use of a bioengineered neoesophagus to become an effective method for treating esophageal diseases, it is necessary to solve issues related to its mobility, vascularization, intercellular interaction and interaction of cells with the framework. In this regard, the creation of a bionic esophageal prosthesis with controlled motor function is a possible solution to the problem. Modern synthetic materials and technologies make it possible to create all components of the esophageal wall. At present, the indicated problem is still at the stage of development and experiments.

Keywords: tissue engineering of the esophagus, esophageal prosthesis, artificial esophagus

CONFLICT OF INTERESTS Author declares no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Allakhverdyan AS. Perspectives for esophageal reconstructive surgery: tissue engineering or prosthetics?. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2025;17(4):504–514. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-4-504-514>

Введение

Пластика пищевода необходима при различных заболеваниях. Хирургическое вмешательство, заключающееся в резекции или удалении пищевода, остается актуальным при раке и пищеводе Барретта [1], а также запущенных формах ахалазии кардии и рубцовых сужениях [2–4]. Одновременно наблюдается рост числа пациентов с врожденными дефектами развития пищевода. Несмотря на достижения современной хирургии, анестезиологии и периоперационного ведения, риск осложнений, вызванных травматизмом и некрозами анастомозов и трансплантата, при пластике пищевода с использованием желудка или участка кишечника не исключается полностью. В случае лечения доброкачественных заболеваний, включая заболевания у детей, нельзя исключить риски, связанные с канцеро-

генным действием патологического рефлюкса [5]. Даже при успешном лечении достижение высокого уровня качества жизни при нарушениях пищеварительной системы может быть затруднено [6]. Применяемые при начальных стадиях рака пищевода эндоскопические резекции могут привести к образованию рубцовых спаек, вызывающих сужение пищевода [7].

Активный поиск замены трансплантатов пищевода из желудка или кишечника на синтетические имплантаты ведется давно. Но на сегодняшний день не удалось добиться значительных результатов [8]. Несмотря на это, постоянные разработки в области новых материалов и высокотехнологичных медицинских приборов дают основания для оптимизма.

Материал и методы

Для исследования были проанализированы первоначальные научные работы, найденные в электронных библиотеках eLIBRARY, Elektronische Zeitschriftenbibliothek, the Cochrane Library и PubMed на трех языках: русском, английском и немецком.

Результаты

В настоящее время для решения этой проблемы исследователи рассматривают два основных подхода, которые нашли отражение в анализе имеющейся литературы: разработка протезов на основе искусственных тканей и биоинженерное восстановление пищевода.

Неудачи в протезировании пищевода в прошлом наряду с новыми успехами регенеративной медицины привлекают все большее внимание ученых к биоинженерии [9]. Такой подход, бесспорно, представляет собой перспективную альтернативу, особенно трансплантации, которая сопряжена с рядом ограничений и необходимостью иммуносупрессии [10].

Восстановление тканей с помощью собственных стволовых клеток или трансплантации клеток, известное как клеточная терапия, является перспективным направлением в регенеративной медицине [11]. Цель этих методик – вернуть органу его функциональность. В рамках инженерных подходов к тканевой регенерации часто используются бесклеточные каркасы, которые имплантируются/трансплантируются и затем заселяются клетками пациента (либо до трансплантации). Сочетание подходящих клеток с каркасом показало впечатляющие результаты [12, 13], а применение только одного из этих элементов также открывает новые возможности, например, в регенерации уретры [14] и кожи [15].

Создание биоинженерного пищеводного трансплантата возможно за счет объединения каркаса и клеточного компонента, выращенных в контролируемых условиях биореактора и последующей трансплантации пациенту. Для тканевой инженерии используются клетки, полученные из разных источников, включая ткани взрослого организма, плода и эмбриона. Также можно трансплантировать не заселенные каркасы, которые впоследствии будут заселены клетками организма-реципиента, эмбриональными стволовыми клетками или индуцированными плорипотентными стволовыми клетками.

Исследования трансплантации преимущественно фокусируются на использовании бесклеточных каркасов, в которые затем мигрируют эпителиальные и гладкомышечные клетки организма-реципиента, формируя новый канал. На сегодняшний день известны три основных типа бесклеточных каркасов: синтетические, каркасы, основанные исключительно на коллагене, и каркасы, лишенные клеток, полученные путем децеллюляризации.

Синтетические каркасы. В качестве заменителей пищевода применяются бесклеточные синтетические конструкции, например, из полиэтилена и силикона [16, 17]. Однако эти материалы не способствуют миграции клеток, что приводит к неблагоприятным результатам в экспериментах на животных. Для оценки способности регенерировать дефекты заплат у кроликов были исследованы поливинилиденфторид и полигластин-910 (викрил). Было показано, что поливинилиденфторид приводит к улучшенным результатам при отсутствии структур и неоэпителиализации [18]. В то же время другое исследование выявило, что сочетание викрила и коллагена демонстрирует благоприятные результаты как при частичных, так и циркулярных дефектах тканей у собак, при этом летальность составила всего 8,3% [19]. Положительный опыт использования синтетических полимеров в решении проблем с другими органами, например, трахеей [20], дает основания полагать, что этот метод может быть перспективным и требует дальнейшего совершенствования материалов для его реализации.

Коллагеновые каркасы. Японские ученые провели ряд экспериментов, в ходе которых использовали пористые трубчатые структуры, созданные из коллагеновых каркасов, полученных из свиной кожи [21, 22]. Целью исследований было изучение возможности применения этих каркасов для восстановления 5–10 сантиметровых повреждений пищевода у собак, расположенных в шейной или грудной области. Для обеспечения стабильности каркаса до момента его заселения клетками применяли силиконовую трубку. Чтобы минимизировать риски развития осложнений, например, стеноза, исследователи изучили зависимость между временем, в течение которого стент поддерживал каркас, и его эффективностью. В ходе эксперимента, проводимого на трех группах собак, у каждой из которых хирургическим путем был создан дефект шейного отдела пищевода размером 5 см, стент извлекали в разные сроки: через две, три или четыре недели.

Длительное применение стента приводит к увеличению плотности эпителиальных и мышечных клеток в коллагеновом каркасе, что способствует уменьшению вероятности стеноза и снижению летальности. Но исследования, где замещались 10-сантиметровые участки пищевода, показали ограниченную миграцию клеток в мышечном слое, что подразумевает существование пределов для размера дефектов, которые можно успешно восстановить с помощью этого метода. Применение тех же методик для восстановления внутригрудных отделов пищевода у собак привело к полному отсутствию мышечной регенерации. Исследователи связывают этот результат с проблемами кровоснабжения грудного отдела пищевода [23]. Попытки устранить эту проблему путем обертывания каркаса сальником [24], что является распространенной практикой в тканевой инженерии трахеи [25], не дали желаемого результата. Вместо регенерации мышечной ткани наблюдалось развитие стеноза средней части пищевода и повышение летальности [23].

Децеллюляризованные каркасы. Из органов и тканей животных и человека могут быть получены децеллюляризованные каркасы посредством специальной обработки, во время которой удаляются клетки и вещества, вызывающие иммунный ответ [26]. В результате получается структура, которая повторяет макро- и микроархитектуру исходной ткани и сохраняет естественные молекулярные компоненты ее внеклеточного матрикса [27, 28]. Децеллюляризованные каркасы предлагают ряд теоретических преимуществ по сравнению с синтетическими аналогами. В частности, они не образуют токсичных веществ при разложении и не провоцируют воспалительных реакций, что может быть существенным фактором для минимизации риска стеноза [29, 30].

В ряде экспериментов для конструирования неопищевода применяли децеллюляризованные каркасы, изготавливаемые из тканей пищевода и подслизистой оболочки тонкой кишки [22, 24, 31–33]. Разнообразие применяемых каркасов и объемов хирургических вмешательств приводило к несопоставимым результатам. Некоторые эксперименты демонстрировали регенерацию мышечного слоя [31, 34], в то время как в других случаях такой регенерации не наблюдалось [35]. Эксперименты по созданию трубок из подслизистой оболочки тонкой кишки показали неблагоприятные последствия в виде стеноза пищевода и увеличения летальности [34, 36]. В то же время использование подслизистой оболочки

тонкой кишки в качестве материала для устранения дефектов пищевода дало обнадеживающие результаты [34, 36, 37]. В 2011 году S.F. Badylak et al. [32] провели исследование, в ходе которого фрагменты подслизистой оболочки тонкой кишки были имплантированы на поврежденную внутреннюю поверхность пищевода пяти пациентам с поверхностным раком после проведения эндоскопической субмукозной резекции. Анализ, проводившийся в течение периода от 4 до 24 месяцев, показал, что имплантат способствовал восстановлению нормальной структуры тканей, что было засвидетельствовано эндоскопическим и гистологическим методами. Формирование структур наблюдалось лишь в участках, не защищенных подслизистой оболочкой тонкой кишки. При использовании подслизистой оболочки тонкой кишки для полного восстановления слизистой оболочки шейного отдела пищевода размером 3 см × 5 см развитие стеноза не было зафиксировано, а спустя месяц эндоскопическое обследование выявило благоприятную интеграцию каркаса.

Предполагается, что децеллюляризованная ткань пищевода, сохранив в себе химические и структурные элементы, сможет эффективно «управлять» миграцией и дифференцировкой клеток, в то время как искусственные каркасы и каркасы, созданные вне пищевода, например, из подслизистой оболочки тонкой кишки, не обладают такой способностью.

В исследовании, проведенном M. Ozeki et al. в 2006 году, были изучены два подхода к децеллюляризации пищевода крыс: использование дезоксихолата и тритона X-100. Эффективность обоих подходов была проанализирована с помощью гистологических методов и тестов на биосовместимость [38]. Результаты показали, что дезоксихолат обеспечивал более высокую механическую прочность каркаса, сохраняя структуру внеклеточного матрикса и снижая содержание ДНК по сравнению с тритоном X-100. В исследовании A.D. Bhrany et al. (2006) было установлено, что смесь додецилсульфата натрия (0,5%) и тритона X-100 эффективно разрушает цеплюлозную оболочку, однако приводит к снижению прочности на разрыв [39]. В 2012 году G. Totonelli et al. разработали детергентно-ферментативную методику децеллюляризации для кишечника, которая впоследствии была успешно адаптирована для пищевода, обеспечивая более бережное сохранение его микроструктуры [40].

На данный момент наиболее эффективная методика децеллюляризации пищевода находится в стадии совершенствования.

Каркасы, засеянные клетками. Для минимизации проблем, связанных с бесклеточными методами, некоторые исследователи перед трансплантацией заселяют каркасы соответствующими клетками. Важно отметить, что в биоинженерии пищевода два типа клеток играют ключевую роль: клетки, отвечающие за восстановление эпителия и отвечающие за восстановление мышечного слоя пищевода [10]. Функциональность искусственного пищевода также зависит от наличия сосудистых и нервных клеток, однако на сегодняшний день не проводили исследований, посвященных изучению роли этих компонентов в искусственно созданном пищеводе.

В лабораторных условиях проводили исследования, направленные на изучение способности эпителиальных клеток пищевода приживаться и культивироваться на разных типах каркасов с целью определения наиболее рациональной комбинации. В исследовании, проведенном *in vitro*, сравнивали эффективность децеллюляризованной кожи человека в качестве каркаса для культивирования эпителиальных клеток с синтетическими аналогами [41]. Результаты показали, что децеллюляризованный каркас способствовал дифференцировке клеток и образованию непрерывного эпителиального слоя, сходного с естественным пищеводом, в отличие от синтетических каркасов, где эпителий формировался неравномерно. В одном из исследований изучали рост клеток эпителия пищевода человека на различных децеллюляризованных субстратах (пищевода человека, пищевода свиньи, кожи человека) и коллагеновом каркасе [42]. Интересно, что использование каркаса из свиной ткани и коллагена дало наиболее благоприятные результаты, способствуя образованию многослойного эпителия, напоминающего зрелый. А.К. Saxena et al. (2010) в эксперименте *in vitro* высадили эпителиальные клетки пищевода крыс на трехмерные коллагеновые каркасы [43]. Исследование выявило, что клетки сохраняют жизнеспособность в течение восьми недель, однако они не смогли полностью войти в состав каркаса, продолжая существовать на его поверхности либо как одиночные клетки, либо в виде небольших групп. Посадка овечьих эпителиальных клеток пищевода на аналогичный 3D-коллагеновый каркас не привела к образованию эпителиального слоя, что обусловлено проникновением клеток в структуру карка-

са и нарушением межклеточных связей. Однако при посадке тех же клеток на 2D-коллагеновые каркасы уже через 21 день *in vitro* наблюдалось формирование однослойного эпителия, который сохранял жизнеспособность в течение шести недель [44].

Увеличение пролиферативной активности эпителиальной популяции может быть достигнуто посредством позитивного отбора, как показали K. Kofler et al. (2010). Они изучали овечьи эпителиальные клетки пищевода, выделяя клетки, экспрессирующие панцитокератин, с помощью флуоресцентной сортировки [45]. В результате было выявлено, что панцитокератин-отрицательные клетки демонстрировали низкую адгезию к коллагеновым структурам в отличие от панцитокератин-положительных клеток, которые равномерно распределялись по поверхности.

Исследования на живых животных с применением каркасных конструкций и эпителиальных клеток пищевода наряду с результатами бесклеточных экспериментов свидетельствуют о том, что у крыс и собак имеется наибольший потенциал для восстановления частичного, а не циркулярного дефекта пищевода [46, 47]. Новейшая разработка в этой области использует культивирование клеток на специальной чашке Петри, которая реагирует на температуру, становясь гидрофильной при 20°C и способствуя формированию одного слоя клеток [46]. Эксперименты на собаках, которым была выполнена эндоскопическая субмукозная резекция, показали, что пересаженные клеточные пластины полностью заживляют дефекты за 4 недели, восстанавливая эпителий без образования рубцов. В работе R.Q. Wei et al. (2009) для регенерации эпителия использовали клетки, полученные из биопсии слизистой оболочки ротовой полости или специально культивированные органоидные структуры пищевода, полученные из пищевода крыс [47]. Хотя эти заменители пищевода были вживлены на каркасах и предназначались для полной замены естественного пищевода, их мышечная ткань имела неправильную архитектуру, как выявило гистологическое исследование.

Обсуждение

Несмотря на то, что тканевая инженерия является потенциальным способом устранения дефектов пищевода, восстановление всего пищевода человека пока остается нерешенной задачей [48]. Ключевыми препятствиями на

этом пути являются отбор подходящего каркаса, поиск наилучших источников клеток для эпителиальной и мышечной тканей, а также обеспечение нормальной перистальтики и вакуолиризации. Осложнения, возникающие при создании конструкций пищевода, часто носят стенотический характер, что, по всей вероятности, вызвано недостаточной регенерацией первоначальной ткани [49].

Современная тканевая инженерия органов все чаще обращается к использованию децеллюларизованных каркасов. Предполагается, что такая стратегия более эффективна, так как создает благоприятные условия для роста, перемещения и специализации клеток. Но клинические испытания по лечению циркулярных дефектов пищевода пока не дали положительных результатов, что указывает на недостаточность использования биоматериалов в качестве единственного средства для его восстановления. В будущем «умные полимеры» могут стать достойной альтернативой биологическим каркасам, упростив процесс создания тканевых конструкций для пищевода.

Шведские ученые предложили использовать полиэдрический олигомерный полиуретан (*polyhedral oligomeric silsesquioxane-polyurethane*). Этот синтетический компонент уже испытан в медицинской практике для пластики кровеносных сосудов и создания искусственных трахеальных каркасов, заменяя при этом биологические аналоги [50]. Одним из главных преимуществ этих каркасов является их индивидуальное изготовление, которое позволяет им сохранять биомеханические характеристики длительное время. Такой подход исключает необходимость в трансплантации органов, избавляя от связанных с ней сложностей, рисков инфицирования и этических дилемм. Однако первые испытания выявили, что эти каркасы не способны к эпителиализации и формированию сосудистой сети [20]. Понимание механизма взаимодействия клеток и каркаса может стать ключевым фактором в создании высокоеффективных биоматериалов, предназначенных для регенерации органов и тканей.

A.C. Ritchie et al. (2009) было установлено, что культивирование мышечных клеток пищевода на коллагеновых каркасах требует механической стимуляции для поддержания их нормальной сократительной функции в условиях биореактора [51]. Это открытие подчеркивает необходимость межотраслевого подхода в решении задач тканевой инженерии пищевода, однако на данный

момент кроме этого исследования других работ, посвященных применению биореакторов в этой области, не обнаружено.

Одним из ключевых моментов в создании искусственного пищевода является восстановление его способности к перистальтическим сокращениям и нормальному кровоснабжению. M. Watanabe et al. (2005) предложили оригинальное решение: они разработали кольца из никель-титанового сплава с памятью формы, которые были имплантированы на сосудистом трансплантате Gore-Tex для замены поврежденного пищевода [52]. Эксперименты на модели козла показали, что слабый электрический ток, подаваемый через катушки, стимулирует перистальтику искусственного пищевода. Полученные результаты открыли перспективу восстановления нормального акта глотания путем стимуляции мышечных тканей и их заменителей либо путем регенерации нервных окончаний, либо с помощью электрических импульсов.

Что касается сосудистого компонента, то одной из проблем является слабая сосудистая анатомия пищевода человека, что обуславливает формирование структур. Y. Nakase et al. (2008) предложили способ решения этой проблемы путем окутывания сконструированного пищевода сальником перед имплантацией в грудную клетку [53]. Но, к сожалению, применение этого метода, как при трансплантации пищевода, так и при трансплантации сконструированной трахеи пациентам, не дало желаемых результатов [25]. Для совершенствования методов реваскуляризации требуются дальнейшие доклинические испытания. Одним из перспективных подходов является применение внутрипросветных стентов, которые способны предотвратить стеноз. Исследования с применением коллагеновых каркасов показали обратную корреляцию между продолжительностью имплантации внутрипросветного стента и частотой развития стеноза и смертельных исходов [22, 24]. Стенты создают благоприятную среду для миграции эпителиальных и мышечных клеток на бесклеточные каркасы. В недавнем исследовании трансплантации трахеи у детей были опробованы биоразлагаемые стенты с крупной ячеистой структурой. Такая конструкция способствует быстрому врастанию эпителия в ткань, а стент сохраняется в течение шести недель, после чего полностью рассасывается [54].

Разработка тканевых протезов пищевода, несмотря на многолетние исследования в области тканевой инженерии, сталкивается с рядом труд-

ностей. Важнейшими требованиями к таким протезам являются прочность каркаса и способность к деформации как в продольном, так и поперечном направлении. Одним из примеров подобных разработок является двухслойный протез пищевода, созданный J. Yekrang et al. (2016), который состоит из шелковой трубы с нанопокрытием из полиуретана [55]. Данная экспериментальная конструкция, лишенная собственных двигательных возможностей, благодаря своим характеристикам прочности, эластичности и инертности при воздействии на нее внешней силы, показала себя как перспективный материал для разработки бионического протеза.

Ведутся разработки в области создания многослойных трубчатых приводов, отличающихся скользкой внутренней поверхностью и чувствительной гидрогелевой основой [56]. Наночастицы оксида железа (Fe_3O_4), встроенные в трубчатый привод, реагируют на дистанционное инфракрасное лазерное излучение локальным сокращением объема. Это приводит к возникновению сильного гидродинамического давления и значительной экструзионной силы, что открывает возможности для перемещения твердых сферических частиц на значительные расстояния в произвольном направлении.

В 2020 году Y. Wang et al. представили бионическую систему привода, основанную на комбинации двух компонентов: гидрогеля, изготовленного из генетически модифицированного белка, напоминающего эластин, и целлюлозных нановолокон, полученных из древесины [57]. Первый компонент чувствителен к внешним раздражителям, а второй реагирует на изменения температуры и концентрации ионов. Благодаря своей программируемости, эти приводы могут быть сконструированы в трехмерные конструкции, обладающие гибкостью и способностью принимать сложные формы, подобные оригами. Исследователи провели количественные расчеты обратимой деформации в приводах и продемонстрировали возможности сложных пространственных преобразований многослойных конструкций, как, например, биомиметическая конструкция цветка с избирательным движением лепестков. Данные разработки,

основанные на биосовместимых и биоразлагаемых материалах, открывают новые горизонты для создания систем, реагирующие на стимулы, пригодных для биомедицины, мягкой робототехники и бионических экспериментов.

В области разработки мягких приводов с встроенными функциями активно исследуются программируемые гидрогели с целью создания искусственных органов, способных имитировать работу биологических [58].

Заключение

В ближайшем будущем тканевая инженерия может стать эффективным способом пластики пищевода. Вполне возможно, что в краткосрочной и среднесрочной перспективе наиболее эффективным способом будет сочетание децеллюляризованных каркасов с мышечными и эпителиальными клетками аутологичного (в том числе аутологичного стволового) происхождения. Однако прежде чем биоинженерный неоэзофаг станет признанным эффективным методом лечения заболеваний пищевода у взрослых и детей, необходимо решить важные вопросы, связанные с васкуляризацией, межклеточным взаимодействием и взаимодействием клеток с каркасом, а также с подвижностью. В этом отношении создание бионического протеза пищевода с контролируемой двигательной функцией – возможный путь решения проблемы. Делая первые шаги в этом направлении, следует исходить из того, что современные синтетические материалы позволяют создать все компоненты стенки пищевода: каркас, аналог слизистой оболочки и аналог мышечного слоя пищевода. Уже разработаны синтетические волокна, деформацией которых можно управлять с помощью слабых электрических импульсов, которые, по мнению автора данной статьи, может генерировать аналог имплицируемого водителя сердечного ритма. Универсальность и биологическая инертность такого устройства может стать большим преимуществом. Какие разработки в итоге займут свое место в хирургии пищевода? Вероятнее всего, это станет понятно в ближайшие несколько лет.

Список литературы / References

1. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011;60(11):1449–1472. PMID: 21705456 <https://doi.org/10.1136/gut.2010.228254>
2. Аллахвердян А.С., Анисченко А.Н., Анисченко Н.Н. Эффективность видеоэндохирургических операций при прогрессировании и рецидивах ахалазии кардии. *Эндоскопическая хирургия*. 2023;29(1):13–19. Allakhverdyan AS, Anipchenko AN, Anipchenko NN. The effectiveness of video endosurgical operations in the progression and recurrence of achalasia of the cardia. *Endoscopic Surgery*. 2023;29(1):13–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop20232901113>
3. Годжелло Э.А., Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В., Евдокимова Е.В., Ходаковская Ю.А. Современная концепция эндоскопического лечения рубцовых структур пищевода и пищеводных анастомозов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;(2):97–104. Godzhello EA, Gallinger IuI, Khrustaleva MV, Evdokimova EV, Khodakovskaia IuA. Modern concept of endoscopic treatment of cicatrical esophageal anastomotic strictures. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;(2):97–104. (In Russ.).
4. Шестаков А.Л., Черноусов Ф.А., Пастухов Д.В. Хирургическое лечение доброкачественных заболеваний пищевода. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;5:36–39. Shestakov AL, Chernousov FA, Pastuhov DV. Surgical treatment of the benign diseases of the esophagus. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;5:36–39. (In Russ.).
5. Spitz L, Kiely E, Pierro A. Gastric transposition in children--a 21-year experience. *J Pediatr Surg*. 2004;39(3):276–281. PMID: 15017537 <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.11.032>
6. Deurloo JA, Ekkelkamp S, Hartman EE, Sprangers MA, Aronson DC. Quality of life in adult survivors of correction of esophageal atresia. *Arch Surg*. 2005;140(10):976–980. PMID: 16230548 <https://doi.org/10.1001/arch-surg.140.10.976>
7. van Vilsteren FG, Pouw RE, Herrero LA, Peters FP, Bisschops R, Houben M, et al. Learning to perform endoscopic resection of esophageal neoplasia is associated with significant complications even within a structured training program. *Endoscopy*. 2012;44(1):4–12. PMID: 22109651 <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291384>
8. Salama FD. Prosthetic replacement of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70(4):739–746. PMID: 126337
9. Orlando G, Wood KJ, De Coppi P, Baptista PM, Binder KW, Bitar KN, et al. Regenerative medicine as applied to general surgery. *Ann Surg*. 2012;255(5):867–880. PMID: 22330032 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318243a4db>
10. Zani A, Pierro A, Elvassore N, De Coppi P. Tissue engineering: an option for esophageal replacement? *Semin Pediatr Surg*. 2009;18(1):57–62. PMID: 19103424 <https://doi.org/10.1053/j.sem-pedsurg.2008.10.011>
11. Kemp P. History of regenerative medicine: looking backwards to move forwards. *Regen Med*. 2006;1(5):653–669. PMID: 17465733 <https://doi.org/10.2217/17460751.1.5.653>
12. Macchiarini P, Walles T, Biancosino C, Mertsching H. First human transplantation of a bioengineered airway tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(4):638–641. PMID: 15457176 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.02.042>
13. Orlando G, Wood KJ, Stratta RJ, Yoo JJ, Atala A, Soker S. Regenerative medicine and organ transplantation: past, present, and future. *Transplantation*. 2011;91(12):1310–1317. PMID: 21505379 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318219eb5>
14. Atala A, Guzman L, Retik AB. A novel inert collagen matrix for hypospadias repair. *J Urol*. 1999;162(3 Pt 2):1148–1151. PMID: 10458452 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)68105-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)68105-9)
15. Chalmers RL, Smock E, Geh JL. Experience of Integra® in cancer reconstructive surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(12):2081–2090. PMID: 20335086 <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.02.025>
16. Berman EF. The experimental replacement of portions of the esophagus by a plastic tube. *Ann Surg*. 1952;135(3):337–343. PMID: 14903864 <https://doi.org/10.1097/00000658-195203000-00007>
17. Fryfogle JD, Cyrowski GA, Rothwell D, Rheault G, Clark T. Replacement of the middle third of the esophagus with a silicone rubber prosthesis. An experiment and clinical study. *Dis Chest*. 1963;43:464–475. PMID: 7176957 <https://doi.org/10.1378/chest.43.5.464>
18. Lynen Jansen P, Klinge U, Anurov M, Titkova S, Mertens PR, Jansen M. Surgical mesh as a scaffold for tissue regeneration in the esophagus. *Eur Surg Res*. 2004;36(2):104–111. PMID: 15007263 <https://doi.org/10.1159/000076650>
19. Shinhari D, Finaly R, Niska A, Mares AJ. The use of collagen-coated vicryl mesh for reconstruction of the canine cervical esophagus. *Pediatr Surg Int*. 1998;13(2–3):84–87. PMID: 9563014 <https://doi.org/10.1007/s003830050254>
20. Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, Blomberg P, Bozóky B, Crowley C, et al. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *Lancet*. 2011;378(9808):1997–2004. PMID: 22119609 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61715-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61715-7)
21. Takimoto Y, Okumura N, Nakamura T, Natsume T, Shimizu Y. Long-term follow-up of the experimental replacement of the esophagus with a collagen-silicone composite tube. *ASAIO J*. 1993;39(3):M736–M739. PMID: 8268635
22. Takimoto Y, Nakamura T, Yamamoto Y, Kiyotani T, Teramachi M, Shimizu Y. The experimental replacement of a cervical esophageal segment with an artificial prosthesis with the use of collagen matrix and a silicone stent. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(1):98–106. PMID: 9671903 [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70247-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70247-8)
23. Yamamoto Y, Nakamura T, Shimizu Y, Matsumoto K, Takimoto Y, Liu Y, et al. Intrathoracic esophageal replacement with a collagen sponge-silicone double layer tube: evaluation of omental-pedicle wrapping and prolonged placement of an inner stent. *ASAIO J*. 2000;46(6):734–739. PMID: 11110272 <https://doi.org/10.1097/00002480-200011000-00015>
24. Takimoto Y, Nakamura T, Teramachi M, Kiyotani T, Shimizu Y. Replacement of long segments of the esophagus with a collagen-silicone composite tube. *ASAIO J*. 1995;41(3):M605–M608. PMID: 8573876 <https://doi.org/10.1097/00002480-199507000-00082>
25. Elliott MJ, De Coppi P, Spaggiarin S, Roebuck D, Butler CR, Samuel E, et al. Stem-cell-based, tissue engineered tracheal replacement in a

- child: a 2-year follow-up study. *Lancet.* 2012;380(9846):994–1000. PMID: 22841419 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60737-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60737-5)
- 26.** Badylak SF, Weiss DJ, Caplan A, Macchiarini P. Engineered whole organs and complex tissues. *Lancet.* 2012;379(9819):943–952 PMID: 22405797 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60073-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60073-7)
- 27.** Totonelli G, Maghsoudlou P, Garriboli M, Riegl J, Orlando G, Burns AJ, et al. A rat decellularized small bowel scaffold that preserves villus-crypt architecture for intestinal regeneration. *Biomaterials.* 2012;33(12):3401–3410. PMID: 22305104 <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.012>
- 28.** Tan JY, Chua CK, Leong KF, Chian KS, Leong WS, Tan LP. Esophageal tissue engineering: an in-depth review on scaffold design. *Biotechnol Bioeng.* 2012;109(1):1–15. PMID: 21915849 <https://doi.org/10.1002/bit.23323>
- 29.** Freud E, Efrati I, Kidron D, Finally R, Mares AJ. Comparative experimental study of esophageal wall regeneration after prosthetic replacement. *J Biomed Mater Res.* 1999;45(2):84–91. PMID: 10397961 [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199905\)45:2<84::aid-jbm2>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199905)45:2<84::aid-jbm2>3.0.co;2-0)
- 30.** Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials.* 2006;27(19):3675–3683. PMID: 16519932 <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.02.014>
- 31.** Kajitani M, Wadia Y, Hinds MT, Teach J, Swartz KR, Gregory KW. Successful repair of esophageal injury using an elastin based biomaterial patch. *ASAIO J.* 2001;47(4):342–345. PMID: 11482483 <https://doi.org/10.1097/00002480-200107000-00009>
- 32.** Badylak SF, Hoppo T, Nieponice A, Gilbert TW, Davison JM, Jobe BA. Esophageal preservation in five male patients after endoscopic inner-layer circumferential resection in the setting of superficial cancer: a regenerative medicine approach with a biologic scaffold. *Tissue Eng Part A.* 2011;17(11–12):1643–1650. PMID: 21306292 <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2010.0739>
- 33.** Clough A, Ball J, Smith GS, Leibman S. Porcine small intestine submucosa matrix (Surgisis) for esophageal perforation. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):e15–e16. PMID: 21256256 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.10.011>
- 34.** Badylak S, Meurling S, Chen M, Spieck A, Simmons-Byrd A. Resorbable bioscaffold for esophageal repair in a dog model. *J Pediatr Surg.* 2000;35(7):1097–1103. PMID: 10917304 <https://doi.org/10.1053/jpsu.2000.7834>
- 35.** Urita Y, Komuro H, Chen G, Shinya M, Kaneko S, Kaneko M, et al. Regeneration of the esophagus using gastric acellular matrix: an experimental study in a rat model. *Pediatr Surg Int.* 2007;23(1):21–26. PMID: 17004093 <https://doi.org/10.1007/s00383-006-1799-0>
- 36.** Doede T, Bondartschuk M, Joerck C, Schulze E, Goernig M. Unsuccessful alloplastic esophageal replacement with porcine small intestinal submucosa. *Artif Organs.* 2009;33(4):328–333. PMID: 19335409 <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2009.00727.x>
- 37.** Lopes MF, Cabrita A, Ilharco J, Pessa P, Patrício J. Grafts of porcine intestinal submucosa for repair of cervical and abdominal esophageal defects in the rat. *J Invest Surg.* 2006;19(2):105–111. PMID: 16531368 <https://doi.org/10.1080/08941930600569621>
- 38.** Ozeki M, Narita Y, Kagami H, Ohmiya N, Itoh A, Hirooka Y, et al. Evaluation of decellularized esophagus as a scaffold for cultured esophageal epithelial cells. *J Biomed Mater Res A.* 2006;79(4):771–778. PMID: 16871513 <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30885>
- 39.** Bhrany AD, Beckstead BL, Lang TC, Farwell DG, Giachelli CM, Ratner BD. Development of an esophagus acellular matrix tissue scaffold. *Tissue Eng.* 2006;12(2):319–330. PMID: 16548690 <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.319>
- 40.** Totonelli G, Maghsoudlou P, Georgiades F, Garriboli M, Koshy K, Turmaine M, et al. Detergent enzymatic treatment for the development of a natural acellular matrix for oesophageal regeneration. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(1):87–95. PMID: 23124129 <https://doi.org/10.1007/s00383-012-3194-3>
- 41.** Beckstead BL, Pan S, Bhrany AD, Bratt-Leal AM, Ratner BD, Giachelli CM. Esophageal epithelial cell interaction with synthetic and natural scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials.* 2005;26(31):6217–6228. PMID: 15913763 <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.04.010>
- 42.** Green N, Huang Q, Khan L, Battaglia G, Corfe B, MacNeil S, et al. The development and characterization of an organotypic tissue-engineered human esophageal mucosal model. *Tissue Eng Part A.* 2010;16(3):1053–1064. PMID: 19845463 <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2009.0217>
- 43.** Saxena AK, Ainoedhofer H, Höllwarth ME. Culture of ovine esophageal epithelial cells and in vitro esophagus tissue engineering. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010;16(1):109–114. PMID: 19374530 <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2009.0145>
- 44.** Saxena AK, Baumgart H, Komann C, Ainoedhofer H, Soltysiak P, Kofler K, et al. Esophagus tissue engineering: in situ generation of rudimentary tubular vascularized esophageal conduit using the ovine model. *J Pediatr Surg.* 2010;45(5):859–864. PMID: 20438914 <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.02.005>
- 45.** Kofler K, Ainoedhofer H, Höllwarth ME, Saxena AK. Fluorescence-activated cell sorting of PCK-26 antigen-positive cells enables selection of ovine esophageal epithelial cells with improved viability on scaffolds for esophagus tissue engineering. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(1):97–104. PMID: 19855980 <https://doi.org/10.1007/s00383-009-2512-x>
- 46.** Ohki T, Yamato M, Murakami D, Takagi R, Yang J, Namiki H, et al. Treatment of oesophageal ulcerations using endoscopic transplantation of tissue-engineered autologous oral mucosal epithelial cell sheets in a canine model. *Gut.* 2006;55(12):1704–1710. PMID: 16709659 <https://doi.org/10.1136/gut.2005.088518>
- 47.** Wei RQ, Tan B, Tan MY, Luo J-C, Deng L, Chen X-H, et al. Grafts of porcine small intestinal submucosa with cultured autologous oral mucosal epithelial cells for esophageal repair in a canine model. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009;234(4):453–461. PMID: 19176869 <https://doi.org/10.3181/0901-RM-5>
- 48.** Orlando G, García-Arrarás JE, Soker T, Booth C, Sanders B, CL Ross, et al. Regeneration and bioengineering of the gastrointestinal tract: current status and future perspectives. *Dig Liver Dis.* 2012;44(9):714–720. PMID: 22622201 <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.04.005>
- 49.** Poghosyan T, Sfeir R, Michaud L, Bruneval P, Domet T, Vanneaux V, et al. Circumferential esophageal replacement using a tube-shaped tissue-engineered substitute: An experimental study in minipigs. *Surgery.* 2015;158(1):266–277. PMID: 25796416 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.01.020>

- 50.** Ahmed M, Ghanbari H, Cousins BG, Hamilton G, Seifalian AM. Small calibre polyhedral oligomeric silsesquioxane nanocomposite cardiovascular grafts: influence of porosity on the structure, haemocompatibility and mechanical properties. *Acta Biomater.* 2011;7(11):3857–3867. PMID: 21763798 <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.06.051>
- 51.** Ritchie AC, Wijaya S, Ong WF, Zhong SP, Chian KS. Dependence of alignment direction on magnitude of strain in esophageal smooth muscle cells. *Biotechnol Bioeng.* 2009;102(6):1703–1711. PMID: 19170241 <https://doi.org/10.1002/bit.22190>
- 52.** Watanabe M, Sekine K, Hori Y, Shiraishi Y, Maeda T, Honma D, et al. Artificial esophagus with peristaltic movement. *ASAIO J.* 2005;51(2):158–161. PMID: 15839441 <https://doi.org/10.1097/01. mat.0000154644.44891.f1>
- 53.** Nakase Y, Nakamura T, Kin S, Nakashima S, Yoshikawa T, Kuriu Y, et al. Intrathoracic esophageal replacement by in situ tissue-engineered esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(4):850–859. PMID: 18954622 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.05.027>
- 54.** Vondrys D, Elliott MJ, McLaren CA, Noctor C, Roebuck DJ. First experience with biodegradable airway stents in children. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1870–1874. PMID: 22051281 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.07.042>
- 55.** Yekrang J, Semnani D, Karbasi S. Optimizing the mechanical properties of a bi-layered knitted/nanofibrous esophageal prosthesis using artificial intelligence. *e-Polymers.* 2016;16(5):359–371. <https://doi.org/10.1515/epoly-2016-0146>
- 56.** Liu H, Zhang Y, Ma S, Alsaid Y, Pei X, Cai M, et al. Esophagus-Inspired Actuator for Solid Transportation via the Synergy of Lubrication and Contractile Deformation. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(24):e2102800. PMID: 34708584 <https://doi.org/10.1002/advs.202102800>
- 57.** Wang Y, Huang W, Wang Y, Mu X, Ling S, Yu H, et al. Stimuli-responsive composite biopolymer actuators with selective spatial deformation behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(25):14602–14608. PMID: 32522869 <https://doi.org/10.1073/pnas.2002996117>
- 58.** Jiao D, Zhu QL, Li CY, Zheng Q, Wu ZL. Programmable Morphing Hydrogels for Soft Actuators and Robots: From Structure Designs to Active Functions. *Acc Chem Res.* 2022;55(11):1533–1545. PMID: 35413187 <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00046>

Информация об авторе

**Александр Сергеевич
Аллахвердян**

проф., д-р мед. наук, заведующий кафедрой торакальной хирургии и руководитель университетской клиники торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-7314-0475>, allakhverdyan@yandex.ru

Information about the author

Alexander S. Allakhverdyan

Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department and University Clinic of Thoracic Surgery, Russian University of Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-7314-0475>, allakhverdyan@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 07.05.2025;
одобрена после рецензирования 15.09.2025;
принята к публикации 29.09.2025

The article was received on May 7, 2025;
approved after reviewing on September 15, 2025;
accepted for publication on September 29, 2025